



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-025-z Tislelizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab

[nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; nach platin-basierter Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radio(chemo)therapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschluss vom 01.07.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Anwendungsgebiet laut Zulassung: <u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> Tislelizumab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm ¹	- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	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.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-333 (Tislelizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	20
Anhang	22

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenocarcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CPS	Combined positive score
CT	Chemotherapy
(E)SCC	(Esophageal) squamous cell carcinoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal junction
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TPS	Tumor proportion score
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Ösophaguskarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 518 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt neun Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Leone AG et al., 2022 [3].

Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score

Fragestellung

Here we conducted a systematic review and meta-analysis on the efficacy and activity of programmed cell death protein 1 blockade in these patients, with focus on the value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) for selecting patients who may benefit the most.

Methodik

Population:

- patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) enrolled in randomized trials as first- or subsequent-line therapies

Intervention/Komparator:

- anti-PD-(L1) agents with or without standard chemotherapy versus standard chemotherapy alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- We reviewed PubMed, Cochrane Library, and EMBASE, for citations from January 2011 to 1 October 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 10, Five studies were conducted in first line and five in second or further line.

Charakteristika der Population:

Author/year	Trial/type of study	Ethnicity	No. pts	CPS ≥ 10 /PD-L1 ≥ 1	Line of therapy	Histology	Median follow-up (months)	Arms	ORR (%)	PFS (HR, 95%CI)	OS (HR, 95%CI)	Risk of bias
Sun/2021	KEYNOTE590/ randomized	Asian and non	373 versus 376	143 versus 143/NA	1st	ESCC & ADK		PEMBRO + CT versus CT alone	—	0.65 (0.54-0.78) ^a	0.72 (0.60-0.88) ^b	Low
Kojima/2020	KEYNOTE181/ randomized	Asian and non	314 versus 314	85 versus 82/NA	2nd	ESCC & ADK		PEMBRO versus CT (investigator's choice)	16.7 versus 7.4 ^b	0.92 (0.75-1.13) ^b	0.75 (0.61-0.93) ^b	Low
Kato/2019	ATTRACTION3/ randomized	Asian and non	210 versus 209	NA/101 versus 102 ^c	2nd	ESCC		NIVO versus CT (investigator's choice)	19 versus 22	1.08 (0.87-1.34)	0.77 (0.62-0.96)	Low
Chau/2021	CHECKMATE648 ^d / randomized	Asian and non	321 versus 325	NA/158 versus 158 versus 157 ^e	1st	ESCC		NIVO + CT versus NIVO + IPI versus CT alone	47 versus 27 ^f 28 versus 27 ^f	0.81 (0.64-1.04) ^f 1.26 (1.04-1.52) ^f	0.74 (0.58-0.96) ^f 0.78 (0.62-0.98) ^f	Moderate
Shen/2021	ORIENT15/ randomized	Asian	327 versus 332	188 versus 193/NA	1st	ESCC		Sintilimab + CT versus CT alone	66.1 versus 45.5	0.55 (0.46-0.67)	0.62 (0.50-0.77)	Moderate
Xu/2021	JUPITER06/ randomized	Asian	257 versus 257	115 versus 97/201 versus 200 ^f	1st	ESCC		Toripalimab + CT versus CT alone	—	0.58 (0.46-0.74)	0.58 (0.43-0.78)	Moderate
Huang/2020	ESCORT/ randomized	Asian	228 versus 220	NA/26 versus 35 ^e	2nd	ESCC		Camrelizumab versus CT	20.2 versus 6.4	0.69 (0.56-0.86)	0.71 (0.57-0.88)	Low
Shen/2021	RATIONALE302/ randomized	Asian and non	256 versus 256	89 versus 68/NA	2nd	ESCC		Tislelizumab versus CT	20.3 versus 9.8	0.83 (0.67-1.01)	0.70 (0.57-0.85)	Moderate
Luo/2021	ESCORT-1st/ randomized	Asian	298 versus 298	NA/104 versus 98 ^e	1st	ESCC		Camrelizumab + CT versus CT alone	72.1 versus 62.1	0.56 (0.46-0.68)	0.70 (0.56-0.88)	Low
Xu/2021	ORIENT2/ randomized	Asian	95 versus 95	—	2nd	ESCC		Sintilimab versus CT	12.6 versus 6.3	1.00 (0.77-1.39)	0.70 (0.50-0.97)	Moderate

ADK, adenocarcinoma; CI, confidence interval; CPS, combined positive score; CT, chemotherapy; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; HR, hazard ratio; IPI, ipilimumab; NA, not applicable; NIVO, nivolumab; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PEMBRO, pembrolizumab; PFS, progression-free survival.

^a Abstract.

^b ESCC group.

^c NIVO + CT versus CT.

^d NIVO + IPI versus CT.

^e Tumor proportion score.

^f CPS.

Qualität der Studien:

- Siehe Tabelle 1

Studienergebnisse:

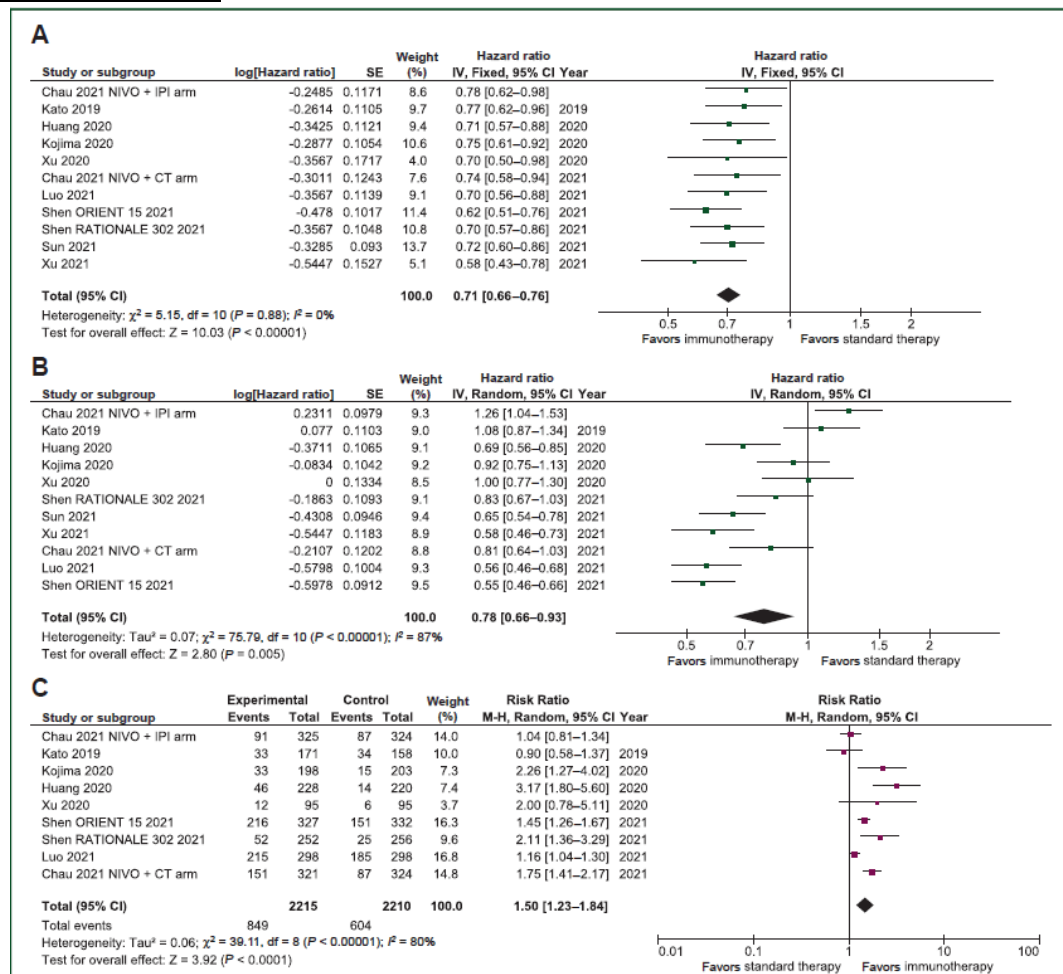


Figure 2. Forest plot of the efficacy of immunotherapy-based regimens compared with chemotherapy in ESCC.

(A) Overall survival. (B) Overall PFS. (C) ORR.

CI, confidence interval; CT, chemotherapy; df, degrees of freedom; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; IPI, ipilimumab; IV, inverse variance; M-H, Mantel-Haenszel; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; SE, standard error.

- Results for OS were similar in first-line trials (HR, 0.70; 95% CI 0.64-0.77; $P < 0.01$) and second or further line trials (HR, 0.71; 95% CI 0.65-0.79; $P < 0.01$)
- treatment effect for OS was significantly different in the two subgroups with CPS ≥ 10 and CPS < 10 (P for interaction = 0.009; Figure 3).

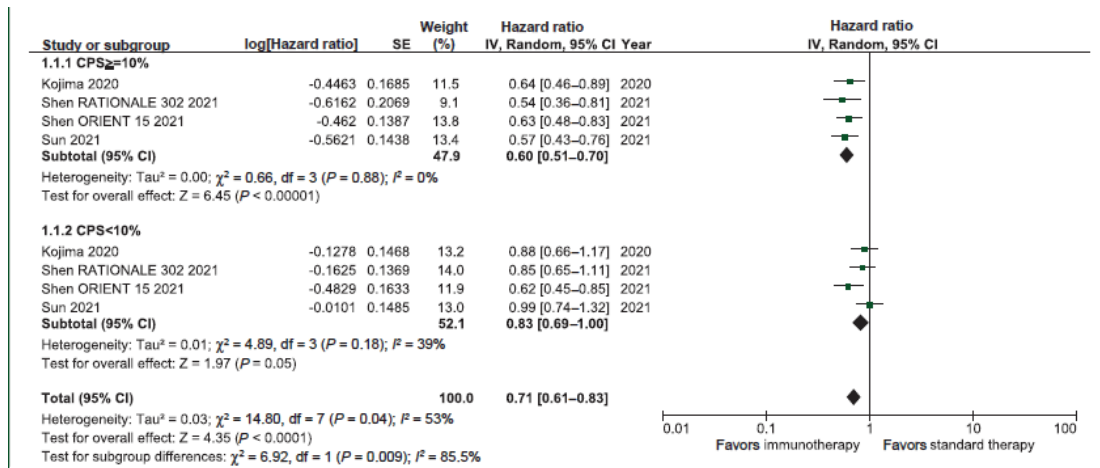


Figure 3. Subgroup analysis of OS in patients with CPS ≥ 10 or < 10 .
CI, confidence interval; CPS, combined positive score; SE standard error.

- The effect of immunotherapy in patients with PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$ differed significantly from that observed in the PD-L1 TPS $< 1\%$ subgroup (P for interaction = 0.01, Abb.1)

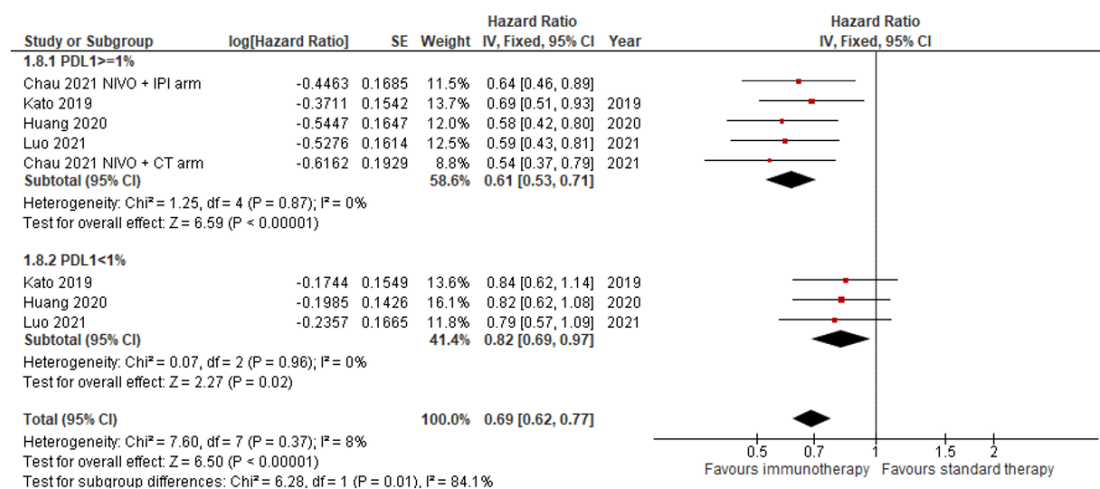


Abbildung 1: Subgroup analysis of OS in patients with PD-L1 TPS $> 1\%$ or $< 1\%$.

- Treatment effect was not significantly different between Asian countries versus ROW patients (P for interaction, 0.21). Immunotherapy improved OS both in the Asian subgroup (HR, 0.69; 95% CI 0.63-0.75; $P < 0.01$) and the ROW subgroup (HR, 0.79; 95% CI 0.64-0.98; $P = 0.03$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in this meta-analysis of published trials evaluating ICIs in ESCC, we demonstrate that Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have a consistent benefit in reducing the risk of death for ESCC patients which is independent of country of origin, but dependent on PD-L1 CPS status. Our results highlight the urgent need to investigate additional biomarkers of response to immunotherapy in the subgroup of patients with CPS < 10 . Having identified the group of patients who benefit from current ICI-based therapies,

however, the next steps for the immune-sensitive subgroup will be to develop upon the solid base provided by the first generation of ICI therapies.

Kommentare zum Review

Es sind nur die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab im Anwendungsgebiet zugelassen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Metaanalyse ist dies zu berücksichtigen.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

Gu YM et al., 2021 [1]., Ma Y et al., 2022 [6]., Maoxi Z et al., 2021 [7]., Li D et al., 2022 [4]., Lu Y et al., 2021 [5]., Zhu X et al., 2021 [9].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1

Zielsetzung/Fragestellung

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 06/2017 – 09/2019)

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

- Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.
- Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke:

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

- Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.
- Schema der Empfehlungsgraduierung:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

9.3. Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS<10 kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität. Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Ein lebensverlängernder Effekt der alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch randomisierte Studien nicht gesichert.	
	Konsens	

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS $\geq$ 10 sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[601] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [52], [112], [128], [470], [615], [490].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS $\geq$ 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS $\geq$ 10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, $p < 0,0001$ zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [601].

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS $\geq$ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS $\geq$ 1%) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate, $p=0,0010$), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [614].

Nachdem die geänderten Empfehlungen zur Palliativtherapie in der Leitlinienkommission final abgestimmt worden waren, hat die EMA (European Medicines Agency) am 1.4.2022 Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen zugelassen. Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen zugelassen.

Referenzen:

601. Sun, JM, Shen, L, Shah, MA, Enzinger, P, Adenis, A, Doi, T, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study., 2021. 398 (10302)(10302): p. 759-771., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674>

9.4. Palliative Systemtherapie: Zweit- und Drittlinientherapie

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[628] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren lediglich Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [631].

Mehrere Phase-III-Studien zeigen eine Aktivität der Immuntherapie beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In der der Attraction-3 Studie zeigte sich für Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ein Überlebensvorteil von 2,5 Monaten für die Gabe von Nivolumab nach dem Versagen einer 5-FU und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe, die eine weitere Chemotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel erhielt (10,9 Monate versus 8,4 Monate, HR 0,77, p=0,019). Das Ein-Jahres-Überleben betrug für Nivolumab 47% und für die Kontrollgruppe 34%. Allerdings zeigten sich in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven.

Die Therapie mit Nivolumab ging mit einer besseren Therapieverträglichkeit und Lebensqualität einher. In die Attraction-3 Studie wurden allerdings nahezu ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen (96% asiatische Patienten) [628].

Nivolumab wurde für die Therapie von Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithel des Ösophagus nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen.

In einer randomisierten Phase-3 Studie (Rationale 302) zeigte der anti-PD-1 Antikörper Tislelizumab gegenüber einer Zweitlinienchemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan) für Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil (8,6 vs 6,3 Monate, HR=0,70, P=0,0001) [632].

In einer großen asiatischen randomisierten Phase-3 Studie (ESCORT) mit 457 Patienten wurde für die Immuntherapie mit Camrelizumab gegenüber einer Zweitlinienchemotherapie (Docetaxel oder Irinotecan) ein signifikanter Überlebensvorteil (8,3 vs 6,2 Monate; HR=0,71; P = 0,001) gezeigt [629].

Ebenso zeigt die KEYNOTE-181 Studie für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und einem CPS ≥ 10 unter Therapie mit Pembrolizumab eine Verlängerung des Überlebens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Irinotecan in der Zweitlinientherapie [630].

Referenzen:

628. Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y., Chin, K., et.al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(11): p. 1506-1517., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355>
629. Huang, J, Xu, J, Chen, Y, Zhuang, W, Zhang, Y, Chen, Z, et.al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study., 2020. 21 (6)(6): p. 832-842., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416073>
630. Shah, M. A., Kojima, T., Hochhauser, D., Enzinger, P., Raimbourg, J., Hollebecque, A., et.al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol*, 2019. 5(4): p. 546-550., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570649>
631. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M., Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29(35): p. 4709-14.
632. Shen, Lin, Kato, Ken, Kim, Sung-Bae, Ajani, Jaffer A., Zhao, Kuaile, He, Zhiyong, et.al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. 39(15_suppl): p. 4012-4012., https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4012

9.5. Palliative Radio(chemo)therapie

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms – ggfs. in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie – kann bei lokalen Symptomen (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) im Rahmen der multidisziplinären Betreuung eingesetzt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Das Ziel der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist die Linderung typischer Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung wie Dysphagie, Schmerzen oder Blutungen. Eine Verlängerung des Überlebens ist durch eine palliative Therapie nicht zu erwarten [633]. Insofern ist für die Beurteilung palliativer Therapieverfahren die subjektive Beschwerdelinderung aus Sicht der Patienten von entscheidender Bedeutung. Durch diese Betrachtung werden Therapieeffekt und Toxizität einer Therapie gleichermaßen erfasst.

Die verfügbare Literatur zur Beurteilung von Palliativtherapien anhand von Patientenbefragungen wurde von Amdal et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt [633]. Insgesamt 28 Studien, die Patientenbeurteilungen ausgewertet hatten, konnten identifiziert und ausgewertet werden. Der Vergleich der Ergebnisse nach Polychemotherapie, alleiniger Radiotherapie und einer Radiochemotherapie zeigte die Überlegenheit der Radiochemotherapie. Als Radiosensitizer wurden 5-FU oder Mitomycin C verwendet. Während eine akzelerierte Radiochemotherapie mit hoher Akuttoxizität vergesellschaftet war, zeigte eine normofraktionierte Radiotherapie mit simultaner Gabe von 5-FU ein gutes Ansprechen bei geringer Toxizität [633], [532].

Die Entscheidung für eine lokale Palliativtherapie (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) sollte in einem multidisziplinären Team abgestimmt werden [128].

Eine perkutane Radiotherapie 4-6 Wochen nach Stentimplantation verlängert das Dysphagie freie Intervall [634].

Referenzen:

552. Tachimori, Y., Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 57(2): p. 71-8.
633. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Guren, M. G., Bjordal, K., Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. Acta Oncol, 2013. 52(4): p. 679-90.
634. Javed, A., Pal, S., Dash, N. R., Ahuja, V., Mohanti, B. K., Vishnubhatla, S., et.al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. J Gastrointest.Cancer, 2012. 43(1): p. 63-69.

9.6. Palliative Brachytherapie

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[532]; [634]; [533]; [635]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [633], [635]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [633], [533].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [634], [533].

Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [533] und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [635].

Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [636].

Die Entscheidung für eine palliative Brachytherapie und deren Kombination mit einer Stentimplantation oder einer perkutanen Radiochemotherapie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam abgestimmt werden.

Referenzen:

533. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., Bjordal, K., Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*, 2013. 107(3): p. 428-33.

635. Homs, M. Y., Steyerberg, E. W., Eijkenboom, W. M., Tilanus, H. W., Stalpers, L. J., Bartelsman, J. F., et.al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9444): p. 1497-1504.

636. Rosenblatt, E., Jones, G., Sur, R. K., Donde, B., Salvajoli, J. V., Ghosh-Laskar, S., et.al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother.Oncol.*, 2010. 97(3): p. 488-494.

9.7. Endoskopische Stentapplikation

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[637]	
	Konsens	
9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	
Level of Evidence 4	[607]; [615]	
	Starker Konsens	

9.8. Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Eine intraluminale thermoablativ Therapie bei Patienten mit exophytischem Ösophaguskarzinom in der palliativen Situation kann erwogen werden. Eine additive Brachytherapie oder Radiatio nach lokaler Tumorablation kann das dysphagiefreie Intervall verlängern.	
	Starker Konsens	

Shah MA et al., 2023 [8].**Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO
Guideline****Zielsetzung/Fragestellung**

Is immunotherapy or targeted therapy in combination with chemotherapy (CT) recommended as first-line treatment for advanced gastroesophageal adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) for subgroups of patients who are (1) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and express programmed death-ligand 1 (PD-L1) as defined by tumor proportion score (TPS) or combined positive score (CPS) at cutoff levels of ≥ 1 , ≥ 5 , or ≥ 10 or (2) those with HER2- positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) AC?

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of evidence identified through online searches of PubMed (January 1, 2010-March 4, 2022) of phase II or III multicenter randomized controlled trials (RCTs).

LoE/GoR

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Empfehlungen**First-line therapy**Recommendation 1.3.

For patients with HER2-negative esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and PD-L1 CPS ≥ 10 , pembrolizumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.4.

For patients with HER2-negative ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$, nivolumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT or nivolumab plus ipilimumab is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statement:

- Data from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.4 in patients with ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Additional exploratory analyses from CheckMate 648 found that 91% of patients across three study arms had PD-L1 CPS ≥ 1 ; therefore, CPS ≥ 1 may be used as a threshold for treatment decision making if TPS is not available.

Qualifying statements for Recommendations 1.1-1.4:

- The PD-L1 cutoffs in Recommendations 1.1-1.4 are based on subgroup analyses presented in included studies. All possible cutoffs have not been assessed; therefore, optimal PD-L1 cutoffs are unknown.
- Several additional studies of immunotherapy with programmed cell death protein 1 inhibitors plus CT, compared with placebo plus CT have shown efficacy; however, these therapy options are not currently US Food and Drug Administration–approved.[8-11]

Hintergrund:

Literature review and analysis.

PD-1 inhibitor nivolumab plus CT versus CT for patients with ESCC.

For patients with SCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$ in the CheckMate 648 RCT, the HR for OS was 0.54 (95% CI, 0.37 to 0.80) and the HR for PFS was 0.65 (95%CI, 0.46 to 0.92), with the addition of nivolumab to CT, compared with CT alone. ORR was also significantly improved with this combined therapy, compared with CT alone (RR, 1.30; 95% CI, 1.19 to 1.43). There was a significant interaction effect between treatment and PD-L1 expression for OS ($P = 0.01$) and ORR ($P = 0.0007$) at PD-L1 TPS $\geq 1\%$, compared with $<1\%$, but no interaction effect for PFS ($P = 0.09$) at the cutoff of 1.[18] No differences in outcomes were found for immunotherapy plus CT versus CT for subgroups with TPS $<1\%$ and CPS <10 , respectively.

PD-1 inhibitor pembrolizumab plus CT versus CT for patients with ESCC.

For patients with SCC and PD-L1 CPS ≥ 10 in the KEYNOTE-590 RCT of pembrolizumab plus CT compared with CT alone, an HR for OS of 0.57 (95% CI, 0.43 to 0.75) and an HR for PFS of 0.53 (95% CI, 0.40 to 0.69) were reported. There was a significant interaction effect for OS ($P = 0.02$) and PFS ($P = 0.007$) with treatment and PD-L1 CPS at the cutoff of 10. HRs for OS and PFS in the subgroup of patients with PD-L1 CPS < 10 were not significantly different.[17]

PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT for patients with ESCC.

CheckMate 648 also included a comparison of first-line therapy with PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT alone in SCC patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$. [18] Although there was an increase in early death and no significant difference in PFS (HR, 1.02; 95% CI, 0.73 to 1.43), OS was significantly improved with the combination therapy, compared with CT alone (HR, 0.64; 95% CI, 0.46 to 0.90) while there was little or no effect on grade 3-4 AEs in the overall study population. The ORR was 35% in the nivolumab plus ipilimumab group, compared with 53% ($P = 0.002$) in the nivolumab plus CT group and 20% ($P = 0.002$) in the CT-alone group. In addition, there were no significant differences between the nivolumab plus ipilimumab and the CT-alone groups for OS and PFS in the PD-L1 TPS $< 1\%$ subgroup.

Clinical interpretation.

In patients with ESCC, there was a significant benefit of nivolumab plus CT for patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$ and pembrolizumab plus CT for patients with PD-L1 CPS ≥ 10 . The test for interaction between treatment effect and PD-L1 CPS subgroup was significant for OS and PFS at a PD-L1 CPS threshold of 10 in KEYNOTE-590, indicating that this may be a useful cutoff value when considering pembrolizumab plus CT for patients with ESCC.

In addition, PD-1 inhibitor nivolumab, combined with CTLA-4 inhibitor ipilimumab, is also recommended as a treatment option for patients with ESCC and PD-L1 CPS ≥ 1 , based on a demonstrated improvement in OS compared with CT alone, although there were a greater number of early deaths in the combined therapy group.

Finally, one study of single-agent pembrolizumab showed that this treatment option was noninferior to CT in terms of OS for patients with PD-L1 CPS ≥ 1 but was associated with a reduction in PFS. This inconsistency may have been due to immune checkpoint inhibitors influencing the effectiveness of later lines of therapy.[20] There were fewer AEs with pembrolizumab alone; however, these data are not sufficiently high quality to warrant a recommendation for singleagent pembrolizumab.

Data from additional RCTs of patients with ESCC using agents which are not currently FDA-approved can be found in the Data Supplement; this includes studies of sintilimab (ORIENT-16),[11] toripalimab (JUPITER-06),[9] and camrelizumab (ESCORT-1st).[8]

Adverse events.

Grade 3-5 and serious adverse events.

In a meta-analysis, the RR of grade 3-5 AEs was 1.29 (95% CI, 1.18 to 1.40; $I^2 = 16\%$, three studies) for nivolumab plus CT versus CT and 1.04 (95% CI, 0.98 to 1.10; $I^2 = 0$, two studies) for pembrolizumab plus CT versus CT. In CheckMate 649, serious AEs of any grade were reported by 22% of patients who received nivolumab plus CT, 30% of patients who were treated with nivolumab plus ipilimumab, and 13% of patients who received CT alone; similar rates of serious AEs were found in the CheckMate 648 trial.

Immune-mediated adverse events.

In KEYNOTE-062, immune-mediated AEs were experienced less frequently in the CT group (fluoropyrimidine with cisplatin), compared with pembrolizumab plus CT. 20 Skin-related reactions of any grade were more common in the groups treated with nivolumab plus CT, compared with CT alone in ATTRACTION-4, CheckMate 648, and CheckMate 649.[16,18,29] Data on immune-mediated AEs are included in the Data Supplement.

Treatment discontinuations.

Treatment discontinuations due to treatment-related AEs were more likely with PD-L1 immunotherapy (pembrolizumab or nivolumab) and CT, compared with CT alone. There was no significant difference in this outcome for patients treated with nivolumab plus ipilimumab, compared with CT alone. Although the absolute number of treatment discontinuations was higher with nivolumab plus CT, compared with pembrolizumab plus CT, this difference was not statistically significant.

Referenzen:

16. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:234-247, 2022
17. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398:759-771, 2021
18. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al: Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 386:449-462, 2022
20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al: Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:1571-1580, 2020
29. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:27-40, 2021

Second- or third-line therapy

Fragestellung und Empfehlungen liegen nur für das Adenokarzinom vor.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)
am 10.01.2023**

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"]
2	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 10.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Esophageal Squamous Cell Carcinoma[mh]
2	"esophageal neoplasms"[mh] AND "carcinoma, squamous cell"[mh]
3	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]) AND "Squamous cell"[tiab]
4	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]))

#	Suchfrage
	AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	esophageal neoplasms[mh]
2	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab])
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	(#2 AND #3)
5	(#1 OR #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gu YM, Shang QX, Zhuo Y, Zhou JF, Liu BW, Wang WP, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:777686.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf.
3. **Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F.** Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open* 2022;7(1):100380.
4. **Li D, Tang L, Hu J, Cao X, He Y.** Immune checkpoint inhibitors' combination therapy as first-line treatment in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022 [epub ahead of print].
5. **Lu Y, Guan L, Xu M, Wang F.** The efficacy and safety of antibodies targeting PD-1 for treatment in advanced esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Oncol* 2021;14(6):101083.
6. **Ma Y, Xin Y, Su D, Zhou Y, Li H, Zou H, et al.** Comparative efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in combination with or without chemotherapy treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:958783.
7. **Maoyi Z, Jinmin X, Xiaozhu Z, Yubing Y, Yuxi Z.** PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy for previously treated advanced gastroesophageal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oncol* 2021;2021:3048974.
8. **Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023;Jco2202331.
9. **Zhu X, Shanzhou Q, Li D, Pang X, Ma D.** PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21(1):1195.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in

Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
4	Case-series (and poor quality cohort and case- control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non- independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-333

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Der Standard in der systemischen Zweitlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikation gegen bestimmte Arzneimittel und vom Remissionsdruck. Empfohlen wird:

- Bei Tumorprogression jenseits von 3 Monaten nach Erstlinientherapie: Wiederholung der Therapie
- Bei Tumorprogression innerhalb von 3 Monaten nach Erstlinientherapie und Vorbehandlung mit Platin + Fluoropyrimidin ohne Checkpointinhibitor: Immuntherapie mit Nivolumab
- In anderen Fällen Chemotherapie mit einem Taxan oder Best Supportive Care.

Stand des Wissens

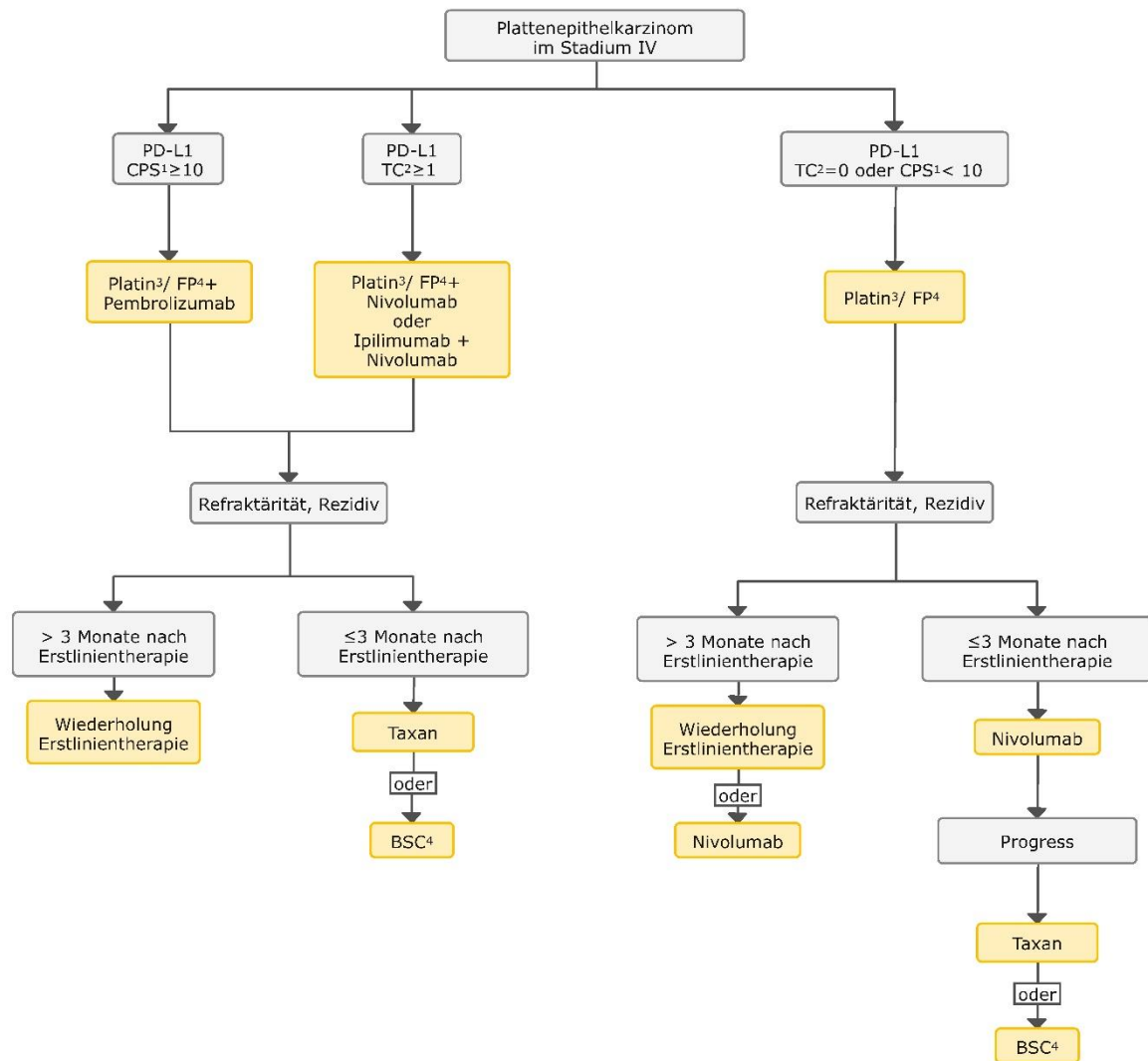
Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3]. Das mediane Gesamtüberleben bei Pat. im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [4].

Der Therapiestandard in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms hat sich in den letzten Jahren geändert.

Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

Kontakt Daten <i>Fachgesellschaften</i> Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)		
Indikation gemäß Beratungsantrag Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie		
9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[609] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	
Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].		

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus



¹CPS – Combined Positive Score von PD-L1 positiven Tumorzellen und Immunzellinfiltrat

²TC – Anzahl der PD-L1 positiven Tumorzellen in Prozent aller Tumorzellen

³Platin: Cisplatin oder Oxaliplatin

⁴FP: Fluoropyrimidin

BSC: best supportive care

Eine Phase III-Studie (ATTRACTION-3) randomisierte Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Plattenepithelkarzinom nach Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin in Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) oder den PD-1 Inhibitor Nivolumab (240 mg fixe Dosis) [5]. Etwa die Hälfte der Pat. hatte *PD-L1* positive Karzinome. Unabhängig vom *PD-L1* Status war das Gesamtüberleben mit Immuntherapie signifikant besser (median 10,9 vs. 8,4 Monate, HR 0,77 (0,62-0,96), $p=0,019$). Zudem war die Rate an Nebenwirkungen insgesamt und im Schweregrad 3-4 unter Chemotherapie signifikant höher. Ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgte in beiden Studienarmen bei 9% der Pat., nach 4 Monaten wiesen in beiden Armen nur 30% der Pat. keine Tumorprogression auf. Die Studie war prinzipiell auch für „westliche Pat.“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Pat. aus Asien eingeschlossen. Dennoch wurde

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie

auf dem Boden dieser Studiendaten Nivolumab im Oktober 2020 beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Europa zugelassen und steht damit nach Vorbehandlung mit einer Kombination aus einem Platin und Fluoropyrimidin für die Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Eine zweite Phase III-Studie (KEYNOTE-181) wurde mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab durchgeführt [6]. In dieser Studie kamen über 60% der eingeschlossenen Pat. nicht aus Asien. Pat. mit Plattenepithelkarzinom (64%) oder Adenokarzinom (einschl. AEG) des Ösophagus nach Progression trotz Erstlinien-Chemotherapie wurden randomisiert in Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan) oder Pembrolizumab (200 mg fixe Dosis). Etwa 35% der Pat. hatten hoch *PD-L1* positive Tumoren (kombinierter Score $\geq 10\%$). Die intent-to-treat Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich bei Pat. mit hoch *PD-L1* positiven Tumoren führte die Immuntherapie zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben (median 9,3 vs. 6,7 Monate, $p=0,0074$). Auch Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen im Trend ein längeres Überleben auf (median 8,2 vs. 7,1 Monate). In einer Subgruppen-Analyse zeigt sich, dass hauptsächlich asiatische Pat. mit *PD-L1* positiven Plattenepithelkarzinomen profitieren. Die Studie ist auch wegen mehrerer Co-primärer Endpunkte schwer zu interpretieren. In den USA wurde Pembrolizumab im Juli 2019 auf dem Boden dieser Daten zugelassen. In Europa besteht keine Zulassung in dieser Indikation.

Ältere Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Zweit- und Drittlinientherapie hin [7].

Wichtiger Fokus in dieser Behandlungssituation sind supportive Maßnahmen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Literatur / Referenzen

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaften</i> Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie
1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30. 2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Oktober 2021. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html 3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html 4. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. Lancet 390:2383–2396, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31462-9 5. Kato K, Cho B, Takahashi M et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol 20:1506-1517, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6 6. Kojima T, Shah MA, Muro K et al., KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 38:4138-4148, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01888 7. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A et al.: Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. Br J Cancer 114:381–387, 2016. DOI:10.1038/bjc.2015.452