

**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: 2023-B-281-z Pembrolizumab

Stand: Januar 2024



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

Pembrolizumab

[Erstlinienbehandlung des HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs]

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.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- Pembrolizumab: Beschluss vom 5. Mai 2022
- Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022

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:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: Keytruda, in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS \geq 1.
Zytostatika	
Capecitabin L01BC06 generisch	Xeloda wird angewendet: - in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) bei fortgeschrittenen Oesophaguskarzinomen.
Docetaxel L01CD02 generisch	Adenokarzinom des Magens Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Doxorubicin L01DB01 generisch	- fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03	Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich: - Magenkarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 generisch	<p>Calciumfolinat ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Mitomycin L01DC03 generisch	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Magenkarzinom - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	<p>Teysuno ist bei Erwachsenen indiziert: für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.</p>
Antikörper	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<p><u>Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) oder des Ösophagus</u> OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren.</p>
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p><u>Ösophaguskarzinom</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt.

Anmerkung: Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel, Trastuzumab) als Kombinationstherapie zugelassen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-326 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Indikation.....	9
2 Systematische Recherche.....	9
3 Ergebnisse.....	10
3.1 Cochrane Reviews.....	10
3.2 Systematische Reviews.....	10
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DCF	docetaxel, cisplatin, and fluorouracil
ECF	epirubicin, cisplatin, and fluorouracil
ECX	epirubicin, cisplatin, and capecitabine
ELF	etoposide, leucovorin, and fluorouracil
EOF	epirubicin, oxaliplatin and fluorouracil
EOX	epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine
FLOT	Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
FOLFIRI	5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan
PFS	Progression Free Survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HER2	human epidermal growth receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunohistochemistry
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	Objektive Ansprechrate
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TTP	Time to progress
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
5-FU	5-fluorouracil

1 Indikation

In Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen.

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

Zusätzlich wurden die OLU-Wirkstoffe Cisplatin und Oxaliplatin, als Teil einer Kombinationstherapie, in der Synopse dargestellt. Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel) als Kombinationstherapie zugelassen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs* 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 09.09.2022 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 2032 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 sechs Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein Cochrane Review identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Wang, X. et al., 2019 [6].

Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatinbased regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis to compare the efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of GC.

Methodik

Population:

- Patients with advanced gastric cancer (AGC)

Intervention:

- oxaliplatin-based regime

Komparator:

- cisplatin-based regime

Endpunkte:

- response rate, disease stability rate, 1-Year survival rate, Grade 3–4 toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PUBMED, EMBASE and Cochrane Controlled Trials Register) were searched from inception till November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- Begg's funnel plot was performed to assess the publication bias of literatures. The shape of the funnel plot did not reveal any evidence of obvious asymmetry.
- Nevertheless, the overall methodological quality was generally fair.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven randomized controlled trials including 2297 patients

Charakteristika der Population:

- The participants included must be ≥ 18 years and should have histologically or cytologically confirmed GC.
- The participants included should have adequate function of major organs (including cardiac, hepatic, bone marrow and renal function); and not previously treated for disease with any regimen of chemotherapy or radiotherapy.

Studienergebnisse:

- response rate
 - The fixed effect model was used and the pooled analysis suggested that when comparing with cisplatin-based regimen treatment group, oxaliplatin-based regimen treatment was associated with a significantly increased partial response rate (OR = 1.26, 95% CI 1.07–1.49; $p = 0.007$), with low heterogeneity among the studies ($I^2 = 40\%$; heterogeneity $p = 0.12$).
- Disease stability rate
 - Four studies involving 1095 patients evaluated the disease stability rate [10, 11, 15, 16, 18] and no heterogeneity among them was observed ($p = 0.69$, $I^2 = 0\%$). The fixed effect model was used with no significant difference of disease stability rate between the two groups (OR = 1.05, 95% CI 0.81–1.36; $p = 0.7$).
- 1-Year survival rate
 - Three studies including 1263 patients reported the 1-year survival rate [16–18]. Compared with the cisplatin-based regimen treatment, oxaliplatin-based regimen treatment was associated with a significant increase of 1-year survival rate (OR = 1.25, 95% CI 1.00–1.56; $p = 0.05$), with low heterogeneity among the studies ($I^2 = 28\%$; $p = 0.25$).
- Grade 3–4 gastrointestinal toxicity
 - Four trials on 1883 patients evaluated the grade 3–4 gastrointestinal toxicity rate [11, 15–17] Among them, significant heterogeneity was observed ($p < 0.0001$, $I^2 = 80\%$). The random effect model was used and the result showed no significant difference between the two groups (OR = 1.01, 95% CI 0.5–2.01; $p = 0.27$) (Fig. 7). Subgroup analysis showed no significant difference in the incidences of nausea or vomiting (OR = 0.58, 95% CI 0.31–1.08; $p = 0.09$) and diarrhea (OR = 1.74, 95% CI 0.64–4.71; $p = 0.27$) between the two groups.

- Grade 3–4 hematopoietic system toxicity
 - Four studies containing 1883 patients evaluated the grade 3–4 hematopoietic system toxicity rate [11, 15–17] and significant heterogeneity among them was observed ($p = 0.006$, $I^2 = 58\%$). The random model was used and the incidences of grade 3–4 hematopoietic system toxicity in cisplatin based regimen treatment group were significantly higher than the oxaliplatin-based regimen treatment group (OR = 0.6, 95% CI 0.46–0.79; $p = 0.0002$). Subgroup analysis showed that the rate of anemia (OR = 0.49, 95% CI 0.33–0.74; $p = 0.0005$) and neutropenia (OR = 0.50, 95% CI 0.34–0.73; $p = 0.0003$) in cisplatin-based regimen treatment group was significantly higher than that in oxaliplatin based regimen treatment group, whereas the incidences of thrombocytopenia (OR = 0.98, 95% CI 0.68–1.42; $p = 0.93$) were similar.
- Grade 3–4 peripheral neurotoxicity
 - Four studies including 1883 patients reported the grade 3 – 4 peripheral neurotoxicity rate [11, 15–17] and significant heterogeneity was observed among them ($p = 0.02$, $I^2 = 71\%$). The random effect model was used and the incidences of peripheral neurotoxicity were significantly higher in oxaliplatin-based regimen treatment group than cisplatin-based regimen treatment group (OR = 2.21, 95% CI 1.52–3.21; $p < 0.0001$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with cisplatin-based regimen, oxaliplatin-based regimen treatment has an obvious advantage in patients with GC with acceptable tolerance.

Guo, X. et al., 2020 [2].

A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy, prognosis, and toxicity of triplet chemotherapy with doublet chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- patients have pathologically proven advanced, recurrent, metastatic, or unresectable adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction

Intervention/Komparator:

- first-line chemotherapy setting: studies that compared at least two arms that consisted of the following chemotherapeutic drugs: fluoropyrimidine (F, either 5-fluorouracil [5-FU], capecitabine [Cap], or S-1), platinum (cisplatin [Cis] and oxaliplatin [Ox]), taxane ([T] and paclitaxel), anthracycline (doxorubicin [D] and epirubicin [E]), irinotecan (I), etoposide (E), semustine (Me), mitomycin (MMC), methotrexate (Mtx), uracil (U), or tegafur (Te)

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival (PFS), time to progress (TTP), objective response rate (ORR), and toxicity.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Register of Controlled Trials and all abstracts from the annual meetings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology conferences up to October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs involving 4540 patients and 8 types of triplet and doublet chemotherapy regimens
- Of these studies, 2380 were assigned to the triplet and 2160 to the doublet group / patients in every study ranged from 25 to 741

Charakteristika der Population:

- Median age was 51 to 70 years. In these studies, 2039 and 2501 (44.9 and 55.1%, respectively) patients were Asians and Westerners, respectively. PS was well balanced in all studies. All patients had an ECOG PS of 0 or 1.

Studienergebnisse:

- Triplet chemotherapy was superior compared with doublet chemotherapy in terms of improving median OS (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and PFS (HR = 0.82; 95% CI, 0.69–0.97; P = 0.02) and TTP (HR = 0.92; 95% CI, 0.86–0.98; P = 0.02) and ORR (OR = 1.21; 95% CI, 1.12–1.31; P < 0.0001) among overall populations.
- Compared with doublet chemotherapy, subgroup analysis indicated that OS improved with

fluoropyrimidine-based (HR = 0.80; 95% CI, 0.66–0.96; P = 0.02), platinum-based (HR = 0.75; 95% CI, 0.57–0.99; P = 0.04), and

other drug-based triplet (HR = 0.79; 95% CI, 0.69–0.90; P = 0.0006) chemotherapies while not with anthracycline-based (HR = 0.70; 95% CI, 0.42–1.15; P = 0.16), mitomycin-based (HR = 0.81; 95% CI, 0.47–1.39; P = 0.44), taxane-based (HR = 0.91; 95% CI, 0.81–1.01; P = 0.07), and irinotecan-based triplet (HR = 1.01; 95% CI, 0.82–1.24; P = 0.94) chemotherapies.

- For different patients, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy improved OS (HR = 0.89; 95% CI, 0.81–0.99; P = 0.03) among Western patients but did not improve (HR = 0.96; 95% CI, 0.86–1.07; P = 0.47) that among Asian patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, as a first-line treatment, improved OS, PFS, TTP, and OS in patients with advanced gastric cancer among overall populations, especially for fluoropyrimidine- or platinum-based triplet chemotherapy, which showed a significant improvement in OS. In the subgroup analyses, triplet chemotherapy improved OS in Western but not in Asian patients.

3.3 Leitlinien

Alberta Health Services, 2021 [1].

Gastric cancer, Version 6.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2020

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.

Recommendations

Stage IV (First Line)

- Palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life are indicated (e.g.: stent placement or radiotherapy to relieve dysphagia, obstruction, or bleeding).
- Palliative chemotherapy regimens are generally continued as long as tumour shrinkage or stability is confirmed, as long as the side effects remain manageable, as long as the patient wishes to continue, and as long as the treatment remains medically reasonable.
- Consider an early referral to palliative care

HER2 Normal:

- Preferred

Oxaliplatin/fluoropyrimidine or FOLFIRI [Level of evidence: I]

i. A network meta-analysis of systemic therapy for advanced gastric cancer demonstrated that anthracycline triplet chemotherapy and docetaxel, cisplatin, fluorouracil (5FU) triplets showed no benefit over fluoropyrimidine (FP: 5-fluorouracil (5FU) or capecitabine) doublets for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS), and increased toxicity was noted.

ii. A fluoropyrimidine doublet containing oxaliplatin or irinotecan significantly improved overall survival compared with a fluoropyrimidine plus cisplatin (for a fluoropyrimidine plus irinotecan, the HR for death was 0.85, 95% CI 0.71-0.99; for a fluoropyrimidine plus oxaliplatin, the HR was 0.83, 95% CI 0.71-0.98). The cisplatin-fluoropyrimidine doublet was also associated with more grade 3 or 4 toxicity.

FOLFOX/CAPOX Four phase III trials have compared oxaliplatin to cisplatin based regimens (including ECF) suggesting similar efficacy. A meta-analysis of the REAL-2 trial and two randomized phase II trials comparing oxaliplatin to cisplatin based regimens demonstrated that oxaliplatin was associated with significant improvements in PFS (HR 0.88, 95% CI 0.80-0.98) and overall survival (HR for death 0.88, 95% CI 0.78-0.99), and with less neutropenia, anemia, alopecia, and thromboembolic events, but with more neurotoxicity and diarrhea.

FOLFIRI

i. Suitable first or second line regimen for patients with an ECOG of 0-2: Irinotecan (180 mg/ m² IV over ninety minutes) and Leucovorin (400 mg/ m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (2400 mg/ m² as 46 hour infusion) every 2 weeks.

ii. FOLFIRI followed by ECX was compared to the reverse sequence in the first line setting of metastatic GE junction/gastric adenocarcinoma. The dosing and duration of Capecitabine in the ECX arm (oral Capecitabine 1g/m² twice per day from day 2 to day 15 every 3 weeks) was different than in the REAL-2 trial.

iii. FOLFIRI followed by ECX was superior to the reverse strategy for the primary endpoint of time to treatment failure (5.08 months versus 4.24 months, HR 0.77, CI 95% 0.63-0.83, p = 0.008). There were no significant differences in PFS or OS between the two sequences.

iv. Patients who received first line ECX had higher rates of grade 3/4 toxicities, especially hematological ones.

Palliative Chemotherapy Options (Established in the REAL-2 Clinical Trial) include:

Triplet regimens with anthracyclines are historically considered as options, but no longer preferred due to increased rates of toxicity, without clear improvements in PFS or OS.

i. ECX or EOX: Epirubicin (50 mg/m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/ m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and Capecitabine 625 mg/ m² PO Q12h is administered for twenty-one consecutive days.

ii. ECF or EOF: Epirubicin (50 mg/ m² IV over twenty minutes) and either Cisplatin (60 mg/m² IV over one hour) or Oxaliplatin (130 mg/ m² IV over two to five hours) are administered on day one, and 5Fluorouracil (200 mg/ m²/day) is administered as a continuous intravenous infusion through a central venous catheter ("CVC"), peripherally inserted central catheter ("PICC line"), or port.

iii. Capecitabine-based combination regimens (e.g.: ECX, EOX, CX) offer a superior response rate (45.6% versus 38.4%, OR 1.38, CI 95% 1.10-1.73, p = 0.006) and overall survival (HR 0.87, CI 95% 0.77-0.98, p = 0.02) when compared to 5-Fluorouracil-based combination chemotherapies (e.g.: ECF, EOF, CF).

iv. Oxaliplatin is the preferred platinum as it reduces the risk of death (HR 0.88, CI 95% 0.78-0.99, p = 0.04), progression (HR 0.88, CI95% 0.80-0.98, p = 0.02), and thromboembolism.

HER2 Positive:

HER2 over-expression can be demonstrated in 16% of gastric cancers. The addition of Trastuzumab to six three-week cycles of Cisplatin 80 mg/ m²IV on day one plus either Capecitabine 1,000 mg/m² po BID for fourteen days or 5-Fluorouracil 800 mg/ m² continuous IV infusion on days one through five was associated with a superior progression-free (6.7 months versus 5.5 months, HR 0.71, CI95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI95% 0.60-0.91, p = 0.0046). In a pre-planned exploratory analysis, the subset of patients with high-level HER2 expression (immunohistochemistry scores (IHC) of 2+ with FISH positivity or IHC3+) achieved a median overall survival of 16.0 months. [Level of evidence: I]

In the updated survival analysis, the median overall survival for the addition of trastuzumab was 13.1 months as compared to 11.7 months for the chemotherapy alone arm (HR 0.80, CI95% 0.67- 0.91). In the updated preplanned analysis, only the patients in the IHC3+ subgroup showed a statistically significant survival benefit (18.0 months vs 13.2 months, HR 0.66 (CI95% 0.50-0.87)). [Level of evidence: 1]

Contraindications to platinum/fluoropyrimidine or FOLFIRI

- In patients who have a contraindication to a platinum/fluoropyrimidine combination, or FOLFIRI, the following regimen may be considered as an alternative but it does not have the same degree of survival benefit: a. ELF: Three-week cycles where Etoposide (120 mg/ m²IV), Leucovorin (300 mg/ m²IV), and 5Fluorouracil (500 mg/ m²IV) are administered on days one, two, and three.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2022 [3].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Version 3)

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 06/2017- 09/2019

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	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.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	
Level of Evidence 1a	[596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [112]	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status und einem PD-L1 CPS<5 soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)-/Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[596]; [470]; [471]; [472]; [473]; [597]; [598]; [599]; [489]	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Bei negativem HER2-Status und einem erhöhten PD-L1 CPS Cut-off Wert (für Nivolumab PD-L1 CPS≥5, für Pembrolizumab PD-L1 CPS≥10) soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)/Fluoropyrimidin-Kombination zusammen mit einem der genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[600]; [601] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad Level of Evidence 2	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) soll eine Cisplatin/Fluoropyrimidinbasierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden. [602]; [233] 2: Leitlinienadaptationen S3-Magenkarzinom Starker Konsens	

Hintergrundinfos aus Leitlinie

In vielen randomisierten Phase-III-Studien für das Magenkarzinom stellte die Subgruppe der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges und der distalen Adenokarzinome des Ösophagus einen erheblichen Anteil der Studienpopulation dar. So konnte mit einer Platin- und Fluoropyrimidinbasierten Kombinationschemotherapie mit Docetaxel oder Epirubicin eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des Überlebens, der Zeit bis zur Tumorprogression und ein Vorteil in der Lebensqualität gegenüber älteren Chemotherapie-Protokollen (FUP, FAMTX) nachgewiesen werden (DCF vs. FUP: Mediane Überlebenszeit 9,2 Monate vs. 8,6 Monate [p = 0,02] und progressionsfreies Überleben 5,6 Monate vs. 3,7 Monate [p < 0,001] sowie ECF vs. FAMTX: Mediane Überlebenszeit 8,9 Monate vs. 5,7 Monate [p = 0,0009] und FFS 7,4 Monate vs. 3,4 Monate [p = 0,00006])

Patienten mit negativem HER2-Status und einem PD-L1 CPS<5 (kombinierter positiver Score) soll daher eine Platin- und Fluoropyrimidinbasierte Zwei- oder Dreifachkombination angeboten werden. Hierbei kommen u.a. folgende Kombinationen in Betracht: S-1/Cisplatin oder Capecitabin/Cisplatin [XP], infusionales 5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin [PLF], Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX], Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin [EOX], Epirubicin, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [ECF], Docetaxel, Cisplatin, infusionales 5-Fluorouracil [DCF], infusionales 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin (FLO) oder die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime). Für Patienten, die sich nicht für eine Platin-(Oxaliplatin oder Cisplatin) basierte Therapie qualifizieren, stellt infusionales 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) eine Therapieoption dar. In einer randomisierten Phase-3-Studie wurde ECX versus FOLFIRI verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die TTF (time-to-treatment failure). In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der TTF zugunsten von FOLFIRI (5,1 vs 4,2 Monate, p = 0,008) und eine vergleichbare mediane Überlebenszeit (9,5 vs.9,7 Monate, p = 0,95). Das Nebenwirkungsprofil von FOLFIRI war gegenüber ECX günstiger.

Bei der Auswahl der Therapieregime sind Allgemeinzustand, Alter, Begleiterkrankungen, Toxizitäten der Therapie und die individuelle Situation des Patienten zu berücksichtigen. Ist eine Docetaxel-basierte Dreifachkombination indiziert, sollten modifizierte Schemata dem klassischen DCF-Regime vorgezogen werden, da das DCF-Regime mit einer erhöhten Toxizität assoziiert ist. In mehreren zum Teil randomisierten Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass u. a. die Kombination aus 5-Fluorouracil (infusional), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT-Regime) eine dem DCF-Regime vergleichbare Aktivität bei günstigerem Nebenwirkungsprofil aufweist.

Für ältere Patienten konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass die Kombination aus Oxaliplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) hinsichtlich der Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Das mediane Alter der Patienten lag in diesen Studien zwischen 70-77 Jahren. Das mediane Überleben betrug 9,5 bis 11,7 Monate.

Eine palliative Chemotherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt der Diagnosestellung der fortgeschrittenen Erkrankung eingeleitet werden.

Zwischenzeitlich wurden Phase-III-Studien publiziert, die den Stellenwert der Immuntherapie in der Systemtherapie des fortgeschrittenen nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und Magens etabliert haben.

In der KEYNOTE-590-Studie konnte für das HER-2 negative fortgeschrittene Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG-Typ 1) für die Erstlinientherapie ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 gezeigt werden (HR 0,62; 13,5 vs 9,4 Monate, p < 0,0001). Basierend auf diesen Daten wurde Pembrolizumab für das nicht kurativ behandelbare HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der dreiarmligen CheckMate-649 Studie erhielten Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinom des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs oder des Magens entweder eine Oxaliplatin-basierte Kombination mit einem Fluoropyrimidin (Standard-Chemotherapie, (N=792) oder zusätzlich zur Chemotherapie Nivolumab (N=789), oder eine alleinige Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab. Der größte Teil (70%) der eingeschlossenen Patienten hatte ein metastasiertes Adenokarzinom des Magens.

In der ersten Auswertung der Studie (Chemotherapie +/- Nivolumab) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Überlebens für die zusätzliche Gabe von Nivolumab gegenüber der alleinigen Chemotherapie für Karzinome mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 , (14,4 vs 11,1 Monate; HR 0,71 $p < 0,0001$). Basierend auf diesen Daten wurde Nivolumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2-negativen Adenokarzinoms des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und des Magens mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 zugelassen.

Hintergrund zu HER2-überexprimierenden Tumoren

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren **Adenokarzinom** des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.

Neben dem PD-L1 Status ist der HER2-Status als prädiktiver Faktor anzusehen.

In einer Phase-III-Studie (ToGA-Studie) verbesserte der HER2-Antikörper Trastuzumab das OS und PFS von Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges, deren Tumoren entweder immunhistochemisch HER2-positiv (IHC 3+) waren oder eine Amplifikation des HER2-Gens in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung aufwies (FISH+). Trastuzumab ist formal nur mit einer Cisplatin-/Fluoropyrimidin-Kombination zugelassen.

In einer Phase-3-Studie mit 780 Patienten wurde der Stellenwert von Pertuzumab in der Erstlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft. Der primäre Endpunkt einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung wurde nicht erreicht. Das mediane Überleben lag für die Pertuzumab-basierte Kombination bei 17,5 Monaten gegenüber 14,2 Monaten für die Standardtherapie mit Trastuzumab, Cisplatin, Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-Fluorouracil) (HR 0,84 $p = 0,0565$). Damit ergibt sich keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges.

In einer Phase-3-Studie mit 345 Patienten wurde der Stellenwert von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in der Zweitlinientherapie für Patienten mit HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des ösophagogastralen Überganges geprüft (Gatsby-Studie). Es zeigte sich für Trastuzumab-Emtansin kein Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel). Das mediane Überleben betrug 7,9 Monate für Trastuzumab-Emtansin und 8,6 Monate für die die Taxan-behandelten Patienten (HR 1,15, $p = 0,86$).

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2019 [4].

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Spätestens 2023 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen

Recherche/Suchzeitraum:

- pubmed und CENTRAL
- Zeitraum: 01/2012- 03/2017 (letzte Aktualisierung AG2: 26.09.2017)

LoE/GoR

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 9: Schema der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Medikamentöse Tumorthherapie

12.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [609, 638-658]	
	Starker Konsens (96%)	
12.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Eine palliative medikamentöse Tumorthherapie sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Diagnosestellung der lokal fortgeschritten inoperablen oder metastasierten Erkrankung eingeleitet werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo (alt) [539, 540, 575, 638, 647, 665-669]	
	Starker Konsens (100%)	
12.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie soll der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

12.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	In der Palliativsituation soll in der Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden.	
0	Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann alternativ eine Irinotecan/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Starker Konsens (100%)	
12.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad 0	Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	De Novo [638]	
	Konsens (86%)	
12.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Wenn eine taxan-basierte Dreifachkombination geplant ist, soll ein modifiziertes DCF-Schema (z.B. FLOT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 17: Randomisierte Studien zum Vergleich Oxaliplatin- versus Cisplatin-haltiger Kombinationstherapien

Referenz	Patienten N =	Therapie- Regime	Ansprechrate	Medianes Gesamtüberleben
Van Cutsem [679]	445	DCF vs. CF	36,7% vs. 25,4%	9,2 Monate vs. 8,2 Monate
Lorenzen [687]	60	T-PLF	47%	17,3 Monate *
Al Batran [665]	59	FLOT	57,7%	11,1 Monate
Shah [685]	85	mDCF vs. DCF	49% vs. 33%	18,8 Monate vs. 12,6 Monate

* 20 Patienten hatten lokal fortgeschrittene nicht metastasierte Stadien

12.10.	Evidenzbaiserte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 18: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien [638]

Referenz	Patienten N =	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Al-Batran [542]	112	FLO	34,8%	10,7 Monate
	106	FLP	24,5%	8,8 Monate
Al-Batran [542] Subgruppe >64 Jahre	46	FLO	41,3%	13,9 Monate
	48	FLP	16,7%	7,2 Monate
Cunningham [540]	245	ECF	42,4%	9,3 Monate
	244	EOX	47,9%	11,2 Monate

12.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [638]	
	Starker Konsens (100%)	

Tabelle 19: Randomisierte Studien zum Vergleich Capecitabin - versus 5-FU-haltige Kombinationstherapien

Studie	Patienten N=	Therapieregime	Ansprechrate	Medianes Überleben
Cunningham [540]	480	Capecitabin-haltig ECX oder EOX	44,6%	10,9 Monate
Cunningham [540]	484	5-FU-haltig ECF oder EOF	39,4%	9,6 Monate
Kang [539]	160	XP Capecitabin/Cisplatin	41%	10,5 Monate
Kang [539]	156	FP 5-FU/Cisplatin	29%	9,5 Monate
Ajani [690]	527	SP S-1/Cisplatin	29,1%	8,6 Monate
Ajani [690]	526	FP 5-FU/Cisplatin	31,9%	7,9 Monate

Vorgehen bei metastasierten Karzinomen mit HER-2- Überexpression/-Amplifikation

12.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
Empfehlungsgrad A	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren soll eine Cisplatin-/Fluoropyrimidin-basierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	
Level of Evidence 1b	DeNovo (alt): [575, 692]	
	Konsens (92%) – 8 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

12.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad B	Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [693]	
	Starker Konsens (100%)	

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [5].

Oesophago-gastric cancer – Assessment and management in adults.

Zielsetzung

This guideline focuses on the assessment and management of oesophago-gastric cancer in adults. This includes oesophageal cancer, gastric cancer, and cancer occurring at the oesophageal-gastric junction.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.

LoE

Tabelle 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. [...] When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

[...] the word "offer" was used for strong recommendations and "consider" for weak recommendations.

Empfehlungen

First-line palliative chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric cancer

Review question: What is the optimal palliative first-line systemic chemotherapy for locally advanced and/or metastatic oesophago-gastric cancer?

35. Offer trastuzumab (in combination with cisplatin¹ and capecitabine or 5-fluorouracil) as a treatment option to people with HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction [...].
36. Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:
 - doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine² in combination with cisplatin¹ or oxaliplatin³
 - triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin⁴.

Discuss the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

¹Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], cisplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

²Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], capecitabine did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

³Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], oxaliplatin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal or gastric cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information.

⁴Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication [...], epirubicin did not have a UK marketing authorisation for oesophageal cancer. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Prescribing guidance: prescribing unlicensed medicines for further information

9.2.6 Evidence statements

9.2.6.1 Comparison 1: Combination versus single-agent chemotherapy

9.2.6.1.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (HR 0.77, 95% CI: 0.65-0.91).

9.2.6.1.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 4 RCTs with 560 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (OR 1.31, 95% CI: 0.38-4.55).

9.2.6.1.3 Treatment-related toxicity: Nausea and vomiting

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.44, 95% CI: 0.69-3.02).

9.2.6.1.4 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 2 RCTs with 349 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with combination chemotherapy versus single-agent 5-FU chemotherapy (RR 1.28, 95% CI: 0.07-21.75).

9.2.6.2 Comparison 2: 5-FU/cisplatin combinations with or without anthracycline

9.2.6.2.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 167 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.70, 95% CI: 0.43-1.15).

9.2.6.2.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 1 RCT with 91 people with oesophago-gastric cancer indicate there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with 5-FU/cisplatin/anthracycline versus 5-FU/cisplatin alone (HR 0.95, 95% CI: 0.58-1.57).

9.2.6.3 Comparison 3: 5-FU/anthracycline combinations with or without cisplatin

9.2.6.3.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 175 people with oesophago-gastric cancer indicate there is a clinically significant benefit to overall survival in groups treated with 5-FU/anthracycline/cisplatin versus 5-FU/anthracycline alone (HR 0.70, 95% CI: 0.54-0.89).

9.2.6.4 Comparison 4: Irinotecan versus non-irinotecan containing combinations

9.2.6.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 4 RCTs with 615 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in survival in groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.73-1.05).

9.2.6.4.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression-free survival in

groups treated with irinotecan versus non-irinotecan containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.83, 95% CI: 0.68-1.01).

9.2.6.4.3 Treatment-related death

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 526 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in terms of treatment-related death in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.21, 95% CI: 0.05-0.98).

9.2.6.4.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Moderate quality evidence from 3 RCTs with 535 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with non-irinotecan combinations versus irinotecan combinations (HR 0.65, 95% CI: 0.34- 1.24).

9.2.6.5 Comparison 5: Docetaxel versus non-docetaxel containing combinations

9.2.6.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 4 RCTs with 1048 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in overall survival in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.87, 95% CI: 0.76-1.01).

9.2.6.5.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 5 RCTs with 1067 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (OR 0.75, 95% CI: 0.33-1.67).

9.2.6.5.3 Time to progression

Very low quality evidence from 3 RCTs with 603 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (HR 0.85, 95% CI: 0.56, 1.29).

9.2.6.5.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 5 RCTs with 924 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in time to progression in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.85, 95% CI: 0.65, 1.10).

9.2.6.5.5 Treatment-related toxicity: Diarrhoea

Low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 31.25, 95% CI: 1.89, 516.54).

9.2.6.5.6 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Very low quality evidence from 1 RCT with 243 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations (RR 0.65, 95% CI: 0.29, 1.44).

9.2.6.5.7 Quality of life

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in quality of life for all domains in groups treated with docetaxel combinations versus non-docetaxel containing combinations.

9.2.6.6 Comparison 6: Oral versus IV 5-FU combinations

9.2.6.6.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (HR 0.87, 95% CI: 0.77-0.99).

9.2.6.6.2 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1318 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant difference in progression free survival in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations – but there is uncertainty around the estimate (HR 0.89, 95% CI: 0.79-1.01).

9.2.6.6.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.5, 95% CI: 0.05-5.42).

9.2.6.6.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Low quality evidence from 1 RCT with 311 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.62-1.6).

9.2.6.6.5 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in nausea and vomiting in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 0.81, 95% CI: 0.56-1.16).

9.2.6.6.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in diarrhoea in groups treated with oral capecitabine combinations versus IV 5-FU combinations (RR 1.31, 95% CI: 0.84-2.03).

9.2.6.7 Comparison 7: Cisplatin versus oxaliplatin combinations

9.2.6.7.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.91, 95% CI: 0.80-1.04).

9.2.6.7.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 2 RCTs with 1222 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (HR 0.90, 95% CI: 0.79-1.02).

9.2.6.7.3 Treatment-related death

Very low quality evidence from 3 RCTs with 363 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.42, 95% CI: 0.06-2.81).

9.2.6.7.4 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 214 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 0.99, 95% CI: 0.42-2.36).

9.2.6.7.5 Treatment-related toxicity: any severe

Very low quality evidence from 1 RCT with 77 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in any severe toxicity (grade 3 or 4) in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 1.01, 95% CI: 0.74-1.39).

9.2.6.7.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant harmful effect in diarrhoea in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations (RR 3.04, 95% CI: 1.83-5.04).

9.2.6.7.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

High quality evidence from 1 RCT with 1002 people with oesophago-gastric cancer indicated there may be a clinically significant harmful effect in nausea and vomiting in groups treated with oxaliplatin combinations compared with cisplatin combinations, but there is uncertainty around the estimate (RR 1.41, 95% CI: 0.99-2.03).

9.2.6.8 Comparison 8: 5-FU combinations versus non-5-FU combinations

9.2.6.8.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.59, 95% CI 0.46-0.75).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Moderate quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.84).

Low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in overall survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.56, 95% CI 0.39-0.81).

9.2.6.8.2 Two-year survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated no clinically significant difference in two year survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU irinotecan based combinations (HR 3.07, 95% CI 0.66-14.37).

9.2.6.8.3 Progression-free survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 400 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (HR 0.37, 95% CI 0.28-0.48).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

High quality evidence from 1 RCT with 254 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU docetaxel/platinum combinations compared to non-5-FU docetaxel/platinum based combinations (HR 0.34, 95% CI 0.25-0.48).

Moderate quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated a clinically significant beneficial effect in progression-free survival in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU cisplatin based combinations (HR 0.41, 95% CI 0.26-0.64).

9.2.6.8.4 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.34, 95% CI: 0.01-8.27).

9.2.6.8.5 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 2 RCTs with 231 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU based combinations (RR 0.64, 95% CI: 0.31-1.34).

Subgroups based on chemotherapy regimen:

Very low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, irinotecan based combinations (RR 0.61, 95% CI: 0.25-1.54).

Very low quality evidence from 1 RCT with 146 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in discontinuation due to toxicity in groups treated with 5-FU combinations compared to non-5-FU, cisplatin based combinations (RR 0.69, 95% CI: 0.20-2.33).

9.2.6.8.6 Treatment-related toxicity: diarrhoea

Moderate quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is a clinically significant harmful effect in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 2.63, 95% CI: 1.23-5.64).

9.2.6.8.7 Treatment-related toxicity: nausea and vomiting

Low quality evidence from 1 RCT with 85 people with oesophago-gastric cancer indicated there is no clinically significant difference in groups treated with non-5-FU combinations compared to 5-FU based combinations (RR 7.17, 95% CI: 0.92- 55.76).

9.2.6.9 Comparison 9: Platinum combinations versus taxane combinations

9.2.6.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated there is no clinically significant difference in overall survival in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (HR 0.75, 95% CI: 0.47-1.20).

9.2.6.9.2 Treatment-related death

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.92, 95% CI: 0.18-20.42).

9.2.6.9.3 Treatment discontinuation due to toxicity

Very low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment discontinuation due to toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.44, 95% CI: 0.43-4.77).

9.2.6.9.4 Treatment-related toxicity: any severe

Low quality evidence from 1 RCT with 94 people indicated no clinically significant difference in treatment-related toxicity in groups treated with platinum combinations versus taxane combinations (RR 1.17, 95% CI: 0.86-1.59).

9.2.6.10 Comparison 10: FOLFIRI versus epirubicin/cisplatin/capecitabine

9.2.6.10.1 Overall survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in overall survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.01, 95% CI: 0.82-1.24).

9.2.6.10.2 Progression-free survival

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated there is no clinically significant difference in progression-free survival in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 0.99, 95% CI: 0.81-1.21).

9.2.6.10.3 Treatment-related death

Low quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated no clinically significant difference in treatment-related death in groups treated with FOLFIRI combinations versus epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations (HR 1.39, 95% CI: 0.45-4.30).

9.2.6.10.4 Treatment-related toxicity: any severe

High quality evidence from 1 RCT with 416 people indicated a clinically significant harmful effect in treatment-related toxicity in groups treated with epirubicin/cisplatin/capecitabine combinations versus FOLFIRI combinations (RR 1.69, 95% CI: 1.39-2.07).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2022) am 07.09.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"]
2	[mh "Stomach Neoplasms"]
3	[mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh Adenocarcinoma]
4	((Esophag* OR oesophag* OR stomach OR gastric OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR gastr* NEXT esophag* OR gastr* NEXT oesophag*) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 07.09.2022

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 Neoplasms/therapy [mh]
2	Stomach Neoplasms/therapy [mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh]) AND therapy[sh]
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #2 OR #3 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

#	Suchfrage
	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]) 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 ("2017/09/01"[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 07.09.2022

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	Stomach Neoplasms[mh]
3	(Esophagogastric Junction[mh] AND Adenocarcinoma [mh])
4	(Esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
5	#1 OR #2 OR #3 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])

#	Suchfrage
7	(#7) AND ("2017/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.09.2022

- 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. **Alberta Health Services.** Gastric cancer; version 6 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2021. [Zugriff: 08.09.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
 2. **Guo X, Zhao F, Ma X, Shen G, Ren D, Zheng F, et al.** A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1125.
 3. **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: 08.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf.
 4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 08.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
 5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.09.2022]. (NICE guideline; Band NG83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>.
 6. **Wang G, Yang B, Fu Z, Wang X, Zhang Z.** Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2019;24(6):614-623.
-
- [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>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-326

Verfasser	
Name der Institution	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)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10. Februar 2023

Indikation
Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist die Chemotherapie-Doublette aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin) und für PD-L1 positive Tumore in Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab (Magen und gastroösophagealer Übergang) oder Pembrolizumab (gastroösophagealer Übergang).</p> <p><u>Fragestellung</u></p> <p>Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zur sehr ähnlichen Frage aus dem Jahr 2021 (2020-B-040) geändert.</p> <p>Die gutachterlichen Stellungnahmen 2022-B-324 und 2022-B-326 sind inhaltlich weitgehend identisch.</p>

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zur sehr ähnlichen Frage aus dem Jahr 2021 (2020-B-040) geändert.

Die gutachterlichen Stellungnahmen 2022-B-324 und 2022-B-326 sind inhaltlich identisch.

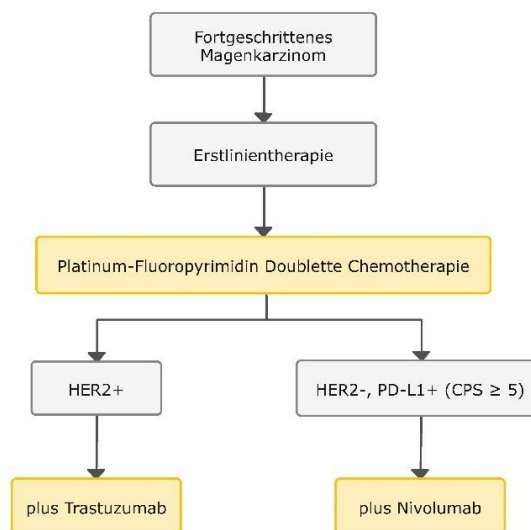
Stand des Wissens

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab [1]. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [2, 3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Magenkarzinoms



Eine palliativ intendierte Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit von Pat. mit Magenkarzinom im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [4]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Pat., die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors bei metastasierter Situation ist nicht zu empfehlen [5]. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird mittels Bildgebung, in der Regel CT Thorax und Abdomen oder andere geeignete Schnittbildverfahren, in 6-12-wöchigen Intervallen überprüft.

Chemotherapie

Standard für die Erstlinienchemotherapie fortgeschrittener Magenkarzinome ist eine Platin–Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin und Cisplatin sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin. Dies kann gerade bei älteren Pat. (>65 Jahre) zu tendenziell besserer Wirksamkeit beitragen [4, 5].

Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabin oder S-1) verabreicht werden. Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU [6-9]. Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft. Infundiertes 5-FU sollte bei Dysphagie oder anderen Ernährungsproblemen gegenüber oralen Medikamenten bevorzugt werden. Bei älteren oder gebrechlichen Pat. unterstützen Ergebnisse der Phase III GO-2 Studie die von Beginn an Dosis-reduzierte Anwendung von Oxaliplatin-Fluoropyrimidin Chemotherapie, womit weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit erzielt werden konnte [10].

Die Hinzunahme von Docetaxel zu einer Platin-Fluoropyrimidin Kombination (dreiwöchentliches DCF-Schema) verbesserte die radiologische Ansprechrate und verlängerte die Gesamtüberlebensdauer in einer älteren Phase III Studie, führte aber gleichzeitig zu signifikant verstärkten Nebenwirkungen [11]. Die höhere Ansprechrate einer Triplette (37% versus 25% [11]) übersetzt sich jedoch in neueren Studien bei effektiven Zweitlinien-Regimen nicht in ein verlängertes Überleben [12]. Bei erhöhter Toxizität und unsicheren Effekten auf das Gesamtüberleben lässt sich daher keine Standardempfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. Standard ist eine Platin-Fluoropyrimidin Doublette. In begründeten Einzelfällen, zum Beispiel bei starkem und vitalem Remissionsdruck der Erkrankung, kann ein Therapiestart mit einer Platin-Fluoropyrimidin-Docetaxel-Triplette indiziert sein.

Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als vergleichbar wirksam wie die Cisplatin-Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Therapie untersucht wurde [13, 14].

Ältere Pat. mit Magenkarzinom sind in Studien unterrepräsentiert. Einige Oxaliplatin-haltige Schema wurden jedoch spezifisch bei älteren Pat. in Phase-2-Studien untersucht und erwiesen sich als wirksam, insbesondere Capecitabin/Oxaliplatin [10 und modifiziertes FOLFOX [15, 16].

Immuntherapie

Die Phase III CheckMate 649 Studie untersuchte die Hinzunahme von Nivolumab zu Chemotherapie (Capecitabin–Oxaliplatin oder 5-FU/Leucovorin–Oxaliplatin) bei Pat. mit nicht vorbehandeltem Adenokarzinom des Ösophagus, des ösophago-gastralen Übergangs oder des Magens [17]. Die Studie umfasste Pat. unabhängig vom PD-L1-Status; die dualen primären Endpunkte OS und PFS. ~60% der Studienpopulation hatten Tumoren mit einem PD-L1 CPS \geq 5. Nivolumab plus Chemotherapie erbrachte eine signifikante Verbesserung gegenüber Chemotherapie allein im medianen Gesamtüberleben von 14,4 vs 11,1 Monate (HR 0.71; $P < 0,0001$) und im Progressions-freien Überleben (7,7 vs. 6,1 Monate) bei Pat. mit einem PD-L1 CPS \geq 5.

Auch in der asiatischen Phase II/III-Studie ATTRACTION-04 wurde mit Nivolumab und Erstlinien-CTX eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens gezeigt, bei allerdings nicht nachweisbarer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemo-Erstlinientherapie. Der Grund für den fehlenden Überlebensvorteil (ungewöhnlich lange mediane Überlebenszeit von >17 Monate in beiden Armen!) ist

wahrscheinlich, dass viele Patienten Postprogressionstherapien einschließlich Immuntherapie jenseits der ersten Therapielinie erhielten [18].

Aktuelle Ergebnisse der weltweiten Phase III-RATIONALE 305-Studie bestätigen die Effektivität einer Immuntherapie mit Chemotherapie in der palliativen Erstlinie: Auch Tislelizumab mit Platin/5-FU zeigte in der PD-L1-positiven Population eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (medianes OS 17,2 (Tislelizumab + Chemo) vs. 12,6 Monate (Chemo allein) (HR 0,74, p = 0,0056) [19]

Für PD-L1 überexprimierende Adenokarzinome (CPS >10) des gastroösophagealen Übergangs ist auch Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- / Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen [20].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore durch einen validierten Test auf CLDN 18.2 positiv getestet wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, der Therapiestandard kann in Abhängigkeit von Komorbidität, Kontraindikationen gegen Elemente der Standardtherapie sowie dem Remissionsdruck modifiziert werden. Diese Optionen sind oben dargestellt.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
3. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al.: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 26:1435–1442,2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Cunningham D, Starling N, Rao S et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 358:36–46, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa073149
6. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al.: Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophagogastric cancer. Ann Oncol 20:1529–1534, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdp047
7. Cassidy J, Saltz L, Twelves C et al.: Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. Ann Oncol 22:2604-2609, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdr031

8. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al.: A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. *Ann Oncol* 28:2142-2148, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx275
9. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 9:215-221, 2008. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4
10. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al.: Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7:869-877, 2021. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0848
11. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-4997, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
12. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al.: Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4:501-510, 2019. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30083-4
13. Dank M, Zaluski J, Barone C et al.: Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457, 2008. DOI: 10.1093/annonc/mdn166
14. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al.: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 32:3520–3526, 2014. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011
15. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al.: Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 42: 827-834, 2006. DOI:10.1016/j.ejca.2005.08.044
16. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al: The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 49: 835-842, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025
17. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
18. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6
19. Moehler M, Kato K, Arkenau HT et al.: Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced

gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology* 41:4_suppl, 286-286, 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286

20. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4