

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-292 Nivolumab**

Stand: Februar 2020

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

### Nivolumab

[lokal fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasierendes Ösophaguskarzinom nach Vortherapie]

#### 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.	Radiotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom: Beschluss vom 20. September 2018 (Beschlussfassung der Protonentherapie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird ausgesetzt bis 31.12.2021)
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:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Opdivo ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit Plattenepithel-Histologie, nach vorheriger Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor®	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac®	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

## **Vorgang: 2019-B-292 (Nivolumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. Januar 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	25
Referenzen .....	27

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ERCI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
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
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Behandlung des lokal fortgeschrittenen rezidivierenden oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms nach vorheriger Chemotherapie.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Ösophaguskarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.12.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1098 Quellen. 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 Quellen 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 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2016 [2].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab

Siehe auch IQWiG, Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A16-23, 2016 [3]

#### **Anwendungsgebiet**

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel  
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind  
Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel  
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2018 [1].**

Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom

#### **Grundlage und Zweck des Beschlusses**

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „Protonentherapie bei Ösophaguskarzinom“ die Beschlussfassung



gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2018 aus.

(2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.

(3) <sup>1</sup>Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, welche die Protonentherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. <sup>2</sup>Die Vorgaben beruhen auf Expertenaussagen und fachlichen Empfehlungen. <sup>3</sup>Die Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit hat ergeben, dass die Protonentherapie eine mögliche therapeutische Option für Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom darstellt, für die eine Strahlentherapie bei fehlenden Kontraindikationen auch in Kombination mit einer Chemotherapie die Therapieoption in kurativer Intention ist und bei denen durch eine Reduktion der Dosis-Volumenbelastung an Lunge oder Herz im Vergleich zur Strahlentherapie mit Photonen oder eine Dosissteigerung am Tumor ohne erhöhte Belastung an den umgebenden Organen ein therapeutischer Nutzen erwarten werden kann. <sup>4</sup>Die Patientin bzw. der Patient ist über die verschiedenen strahlentherapeutischen Modalitäten aufzuklären und unter Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation nebst Komorbiditäten und Risikofaktoren in angemessener Weise in die Auswahl des Behandlungsverfahrens einzubeziehen.

(4) Ziel des Beschlusses ist, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.

(5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Janmaat VT et al., Jahr 2017 [4].**

Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer.

#### **Fragestellung**

To assess the effects of cytostatic or targeted therapy for treating esophageal or gastroesophageal junction cancer with palliative intent.

#### **Methodik**

##### Population:

- people with advanced (T3-T4NxM0 non-resectable; and all TxNxM1), recurrent, or metastatic carcinoma of the esophagus and GE-junction
- people with both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, as well as people who had received prior chemotherapy.

##### Intervention:

- systemic intravenous and single oral chemotherapy or targeted therapy, as well as combination regimens in all doses and schedules
  - Chemotherapy encompassed all cytotoxic and anti-neoplastic drug treatment,
  - targeted therapy encompasses all anti-neoplastic drug treatment targeting a specific protein or small group of proteins.

##### Komparator:

- BSC or treatment with at least one chemotherapy agent whose composition, dose, and schedule were equal in both arms.

##### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Median overall survival (OS) (time to death) and hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI)
- Secondary outcomes
  - Median progression-free survival (PFS) (time to disease progression and/or death) and HR with 95% CI.
  - Toxicity (type, severity, and percentage of acute and chronic toxic effect, including toxic death)
  - Quality of life

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (searched 19 September 2017).
- MEDLINE (1950 to 19 September 2017).
- Embase (1980 to 19 September 2017).

- Web of Science (1900 to 19 September 2017).
- Pubmed Publisher (1950 to 19 September 2017).
- Google Scholar (1592 to 19 September 2017).
- Clinicaltrials.gov (searched 19 September 2017).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (searched 19 September 2017).
- handsearching of reference lists

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool to assess risk of bias and the quality of studies
- GRADE system to assess the quality of evidence for each analysis

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=41 included in qualitative synthesis
- N=11 (n=1347) included in meta-analysis, davon 4 Studien mit Zweitlinientherapie (n=697)

#### Charakteristika der Population:

- participants reported as having metastatic disease ranged from 69% to 100%, 5 studies with no information on % of people with metastasis
- participants with ECOG-2 or ECOG-3 was in the range of 0% to 35%.
- 11 Studien der Metaanalyse:
  - First-line therapy (6 Studien):  
Bang 2010 [trastuzumab]; Bleiberg 1997 [5-FU]; Levard 1998 [5-FU and cisplatin]; Lordick 2013 [cetuximab]; Lorenzen 2009 [cetuximab]; Nicolaou 1982 [cyclophosphamide and doxorubicin],
  - Second-line therapy (4 Studien):  
Dutton 2014 (Gefitinib 500 mg vs Placebo)  
Ford 2014 (Docetaxel (dose of 75 mg/md IV every 3 weeks for up to six cycles) + BSC vs BSC alone)  
Fuchs 2014 (BSC + either Ramucirumab 8 mg/kg vs BSC + Placebo, IV)  
Wilke 2014 (Ramucirumab 8 mg/kg IV on days 1 and 15 vs Placebo)
  - Mixed therapy:  
1 Studie (Huang 2009 [Shenyi Capsule])

Qualität der Studien:

*Hinweis: es werden nur Ergebnisse der Studien mit Zweitlinientherapie abgebildet*

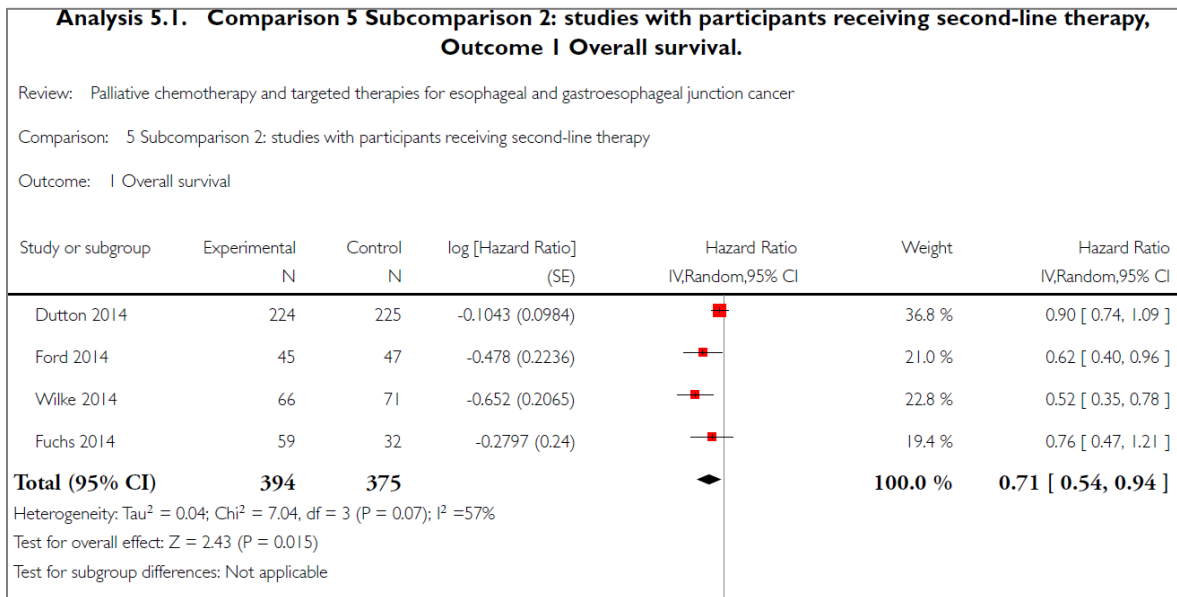
- Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Similar at baseline for most prognostic factors (selection bias)	Complete description of the number of withdrawals, dropouts and losses to follow-up in each group. (selection bias)	Intention-to-treat analysis performed (selection bias)
Dutton 2014	+	+	+	+	+	+	+
Ford 2014	+	+	-	+	+	+	+
Fuchs 2014	+	+	+	+	+	+	+
Wilke 2014	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

*Hinweis: es werden nur Ergebnisse der Studien mit Zweitlinientherapie abgebildet*

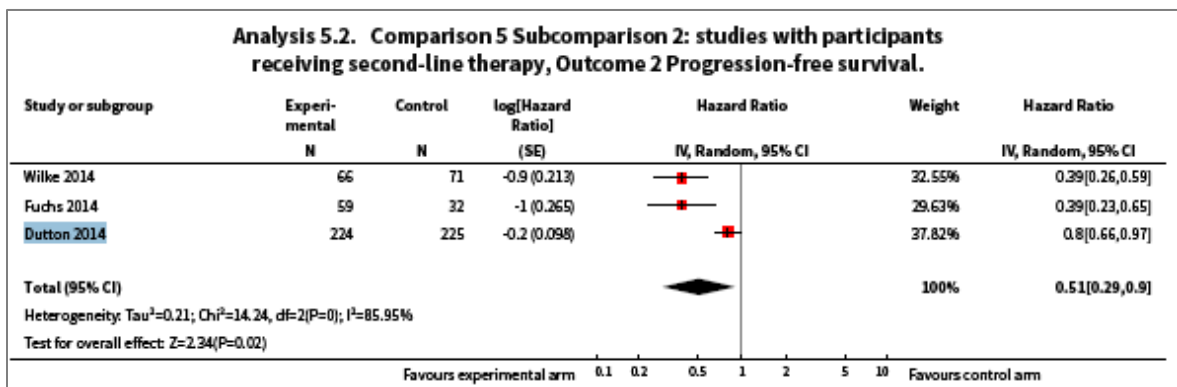
**Overall Survival:**



- Dutton 2014: → no stat. sign. superiority of gefitinib vs control (Gefitinib keine Zulassung im AWG)
- Ford 2014: → stat. sign. superiority of docetaxel vs control (Docetaxel keine Zulassung im Anwendungsgebiet, nur für Magenkarzinom)
- Fuchs 2014: → no stat. sign. superiority of ramucirumab vs control
- Wilke 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control

Ramucirumab + control intervention vs control intervention alone (Fuchs 2014, Wilke 2014):  
 HR 0,62 [0,43; 0,88] → superiority of ramucirumab

**Progression free survival**



- Dutton 2014: → stat. sign. superiority of gefitinib vs control

(Gefitinib keine Zulassung im AWG)

- Fuchs 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control
- Wilke 2014: → stat. sign. superiority of ramucirumab vs control

Ramucirumab + control intervention vs control intervention alone (Fuchs 2014, Wilke 2014):  
HR 0,39 [0,28; 0,54] → superiority of ramucirumab

#### **Toxicity:**

- Ford 2014 found that grade 4 toxicities occurred more frequently in participants treated with docetaxel compared to participants in the control arm (21% vs 4%). Neutropenia, infections, and febrile neutropenia were the toxicities that differed most between the study arms. None of the deaths were attributed to the treatment.
- In both arms of Fuchs 2014, 2% of the participants died due to drug-related toxicity. Ramucirumab was not associated with increased rates of fatigue, decreased appetite, vomiting, anemia, or other notable toxic effects.
- Wilke 2014 found that the most frequently occurring grade 3, 4, and 5 adverse events in the ramucirumab arm vs the control arm were neutropenia (41% versus 19%), leukopenia (18% versus 7%), and hypertension (15% versus 3%). In both arms, 2% of participants had adverse events leading to death with a causal relation to the study drugs.

#### **Quality of life**

- Ford 2014 reported that the mean quality-adjusted life weeks (QLQ-C30) were 12.1 weeks (standard deviation (SD) 0.84) for the docetaxel group and 9.3 weeks (SD 0.73) for the control group.
- Fuchs 2014 reported a trend toward better quality of life (QLQ-C30) at six weeks for participants in the ramucirumab group compared to those in the placebo group ( $P = 0.23$ ). Median time of deterioration to a score of 2 or worse in ECOG performance status was 2.4 months (95% CI 1.3 to not reached) in the placebo group and 5.1 months (95% CI 1.9 to 16.8) in the ramucirumab group.
- Wilke 2014 reported that baseline and end-of-treatment results for global quality of life from the QLQ-C30 and index scores from the EQ-5D-3L were similar in the treatment groups (EuroQol 1990).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

People who receive more chemotherapeutic or targeted therapeutic agents have an increased overall survival compared to people who receive less. These agents, administered as both first-line or second-line treatments, also led to better overall survival than best supportive care. With the exception of ramucirumab, it remains unclear which other individual agents cause the survival benefit. Although treatment-associated toxicities of grade 3 or more occurred more frequently in arms with an additional chemotherapy or targeted therapy agent, there is no evidence that palliative chemotherapy and/or targeted therapy decrease quality of life. Based on this metaanalysis, palliative chemotherapy and/or targeted therapy can be considered standard care for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma.

*Kommentar zum Review:*

Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen zur Vorbehandlung (Erstlinientherapie) wurden nicht durchgeführt.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Ter Veer E et al., 2016 [7].**

Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature

#### **Fragestellung**

We conducted a systematic review and meta-analysis of all currently available randomized controlled trials (RCTs) assessing second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with pathologically proven metastatic, unresectable, or recurrent adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction (GEJ), or stomach; & previously treated with systemic therapy

##### Intervention / Komparator:

- all currently available

##### Endpunkt:

- overall survival (OS)
- progression-free survival (PFS)
- safety: grade 3–4 adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- up to January 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool (version 5.1.0). Items were scored as low, high, or unknown risk of bias.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 28 studies (N=4810 patients) were included

##### Charakteristika der Population:

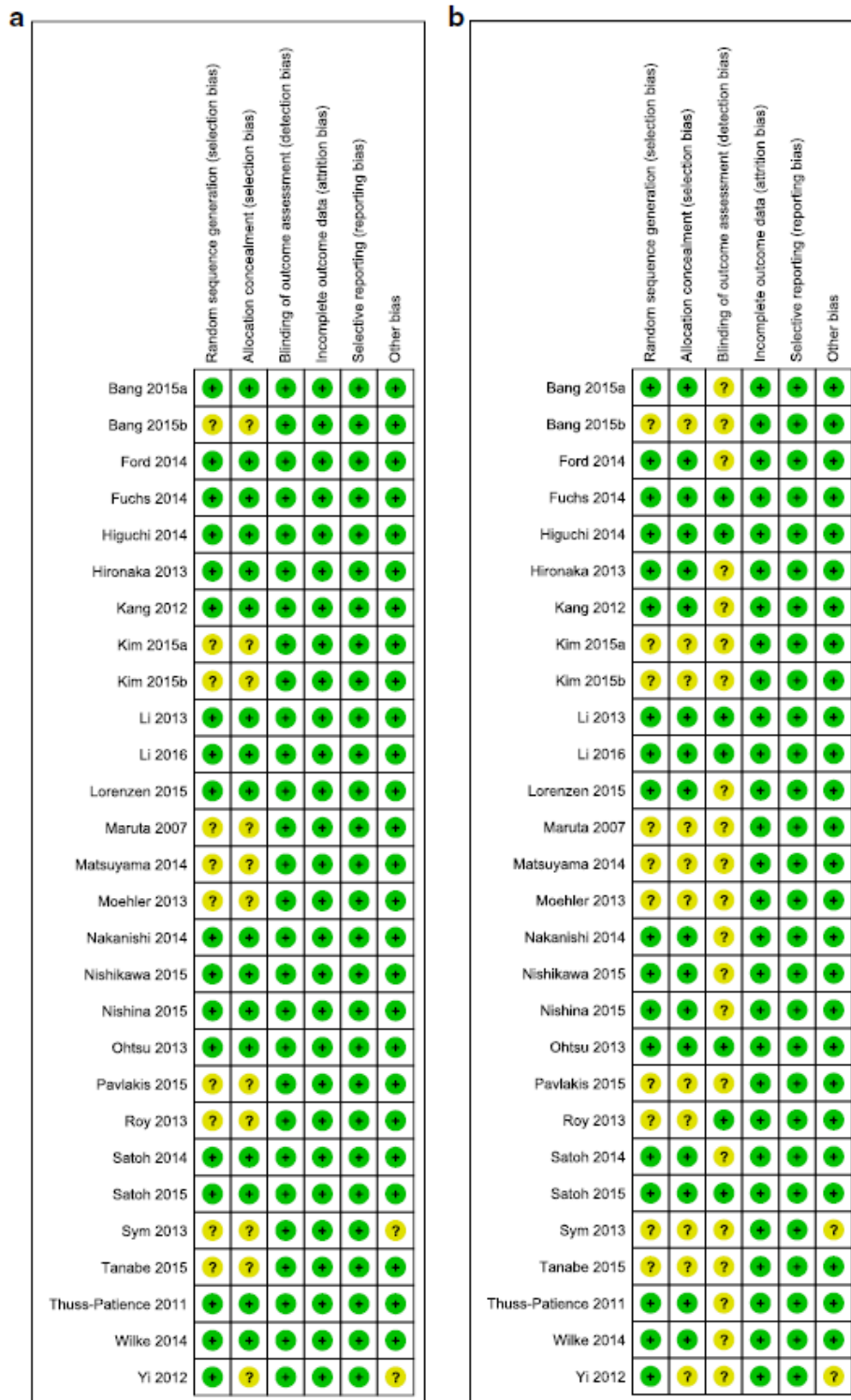
- All patients included in the studies received a platinum and fluoropyrimidine-based first-line chemotherapy regimen.
- Personen mit Magenkarzinom, einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder einem Ösophaguskarzinom (siehe Kommentar).

##### Qualität der Studien:

- number of studies that scored low risk of bias on all items of the Cochrane risk of bias tool for the primary outcome was 18 (64 %)



- Risk of bias for overall survival (a) and progression free survival (b)



Studienergebnisse:

Single cytotoxic agent compared to best supportive care

- Increased overall survival was found for single cytotoxic agents vs. BSC (HR 0.65, 0.53–0.79) by meta-analysis of 3 studies including 410 patients.

- increased OS was shown for both taxane (HR 0.71, 0.56–0.90) and irinotecan (HR 0.55, 0.40–0.77) compared to BSC.
- Absolute median survival gain ranged from  $\Delta$ 1.4 to  $\Delta$ 1.6 months for taxane compared to BSC and ranged from  $\Delta$ 1.6 to  $\Delta$ 2.7 months for irinotecan compared to BSC (Table 3).
- Both taxane and irinotecan were associated with statistically significant increased grade 3–4 neutropenia (33/207 vs. 2/198, RR 12.17, 3.41–43.50) and febrile neutropenia (9/100 vs. 0/91, RR 8.69, 1.14–66.42) compared to BSC.

#### Combination chemotherapy compared to single-agent taxane or irinotecan

- Meta-analysis showed that doublets were not more effective compared to single agents in OS (HR 1.00, 0.90–1.12) and no significant differences were found with subgroup analysis by type of additional cytotoxic agent.
- pooled effect for PFS was significant (HR 0.81, 0.73–0.90); subgroups:
  - oxaliplatin vs taxane or irinotecan backbone was associated with increased PFS with HR 0.64 (0.48–0.85) and absolute median PFS gain of  $\Delta$ 2.9 months.
  - the addition of fluoropyrimidine resulted in longer PFS with HR 0.84 (0.72–0.97), but absolute median PFS gain ranged from  $\Delta$ 0 to  $\Delta$ 1.4 months only.
  - The cisplatin-based subgroup did not reach statistical significance over monotherapy.
- none of the grade 3–4 adverse events showed statistically significant differences between doublet and monotherapy, although a general trend towards increased toxicity could be observed for doublets

#### Single targeted agents compared to best supportive care

- Ramucirumab monotherapy showed increased benefit in both OS, HR 0.78 (0.61–1.00) with absolute median OS gain of  $\Delta$ 1.4 months and in PFS, HR 0.48 (0.38–0.62) with absolute median PFS gain of  $\Delta$ 0.8 months compared to BSC.
- None of the AEs associated with second-line ramucirumab ... reached statistical significance compared to BSC.

#### The addition of a targeted agent to chemotherapy compared to chemotherapy-alone

- increased OS was shown for ramucirumab plus taxane (HR 0.81 0.68–0.96), with a median survival gain of  $\Delta$ 2.2 months
- increased PFS was found for ramucirumab plus taxane (HR 0.64, 0.54–0.75), with a median PFS gain of  $\Delta$ 1.5 months
- Compared to chemotherapy-alone, second-line ramucirumab plus taxane was associated with increased grade 3–4 hypertension, fatigue and neuropathy ...

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

- Taxane or irinotecan as second-line monotherapy can be used in the second-line setting to treat patients with a performance status of 0 to 2, but the modest absolute survival benefit compared to best supportive care should be considered.
- combination chemotherapy is not recommended as second-line treatment due to lack of superior efficacy at the cost of additional toxicity.

- ... second-line single-agent ramucirumab may be considered for patients with performance status 0 or 1 who cannot or do not want to undergo chemotherapy. However, the modest absolute survival benefit compared to best supportive care should be taken into consideration.
- Ramucirumab plus taxane is the only combination therapy that can be recommended as second-line therapy for patients with a performance status of 0–1.
- In conclusion, based on the currently available phase III evidence, ramucirumab plus taxane can be regarded standard treatment for fit patients with a performance status of 0 or 1, who wish to undergo second-line treatment.
- Patient with a performance status larger than 2 after first- or second-line therapy, should be offered BSC.

*Kommentar zum Review:*

Personen mit Ösophaguskarzinom bilden lediglich eine Teilpopulation der Metaanalyse. Von den insgesamt eingeschlossenen 28 Studien, berichten 20 Studien ausschließlich zum Magenkarzinom, 3 Studien zum Magenkarzinom oder zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und 5 Studien zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. In den 5 Studien die zum Karzinom des gastroösophagealen Übergangs berichten, wurden in mindestens 3 Studien auch Personen mit Magenkarzinom oder Ösophaguskarzinom eingeschlossen.

Ein Großteil der Ergebnisse basiert damit auf Studienergebnissen zum Magenkarzinom. Innerhalb des Reviews werden keine Subgruppenanalysen für Personen mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens vorgenommen.

## 3.4 Leitlinien

---

### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [6].**

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

#### **Fragestellung**

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

- multidisciplinary Guideline Committee
- declared conflict of interest and were required to withdraw from discussion in case of conflict of interest
- systematic literature searches until May 2017 based on PICO question
- generated evidence summaries, meta-analyses or network meta-analyses (if required) and assessed risk of bias
- 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. This was either done formally, in an economic model, or informally.
- When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.
- The wording of recommendations was agreed by the group (consensus process not described).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- until May 2017

##### LoE

- using the GRADE approach:
  - quality rating assigned based on the study design. RCTs start as high, observational studies as low and uncontrolled case series as low.
  - rating was downgraded for the specified criteria: risk of bias (study limitations); inconsistency; indirectness; imprecision; and publication bias.
  - Evidence from observational studies (which had not previously been downgraded) was upgraded if there was a large magnitude of effect or a dose-response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect, or suggest a spurious effect when results showed no effect.

##### GoR

- GRADE

Table 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Overall quality of outcome evidence in GRADE 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.

## Empfehlungen

### 9.3 Second-line palliative chemotherapy

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

37. Consider second-line palliative chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

38. Discuss the risks, benefits and treatment consequences of second-line palliative chemotherapy for oesophago-gastric cancer with the person and those who are important to them (as appropriate). Cover:

- how different treatments can have similar effectiveness but different side effects
- how the treatments are given
- if the person has any preference for one treatment over another.

39. Consider a clinical trial (if a suitable one is available) as an alternative to second-line chemotherapy for people with oesophago-gastric cancer.

#### Evidence statements

##### Overall survival (Network meta-analyses (NMA))

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of overall survival came from 15 randomised trials including 3442 patients and comparing 13 treatments. Almost all treatments appeared to improve overall survival compared to best supportive care alone, though only seven were clinically significant. Docetaxel + fluoropyrimidine was most likely to be the most effective treatment, however, it was only tested on 12 participants.

##### Progression free survival (NMA)

Moderate quality evidence about the effectiveness of second line chemotherapy in terms of progression free survival came from 11 randomised trials including 2131 patients and comparing 11 treatments. For PFS, results were less clear than for OS as there were slightly fewer studies included and the direct estimates tended to be more imprecise than for OS. The only treatment that appeared to be significantly better than placebo was docetaxel, although fluoropyrimidine and Irinotecan + cisplatin did reasonable effectiveness compared to the other treatments.

##### Nausea (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of nausea during second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. None of the odds ratios for patients reporting experiencing nausea was clinically significant, and there was considerable uncertainty in results, mainly due to the low event rates.

##### Neutropaenic sepsis (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of neutropaenic sepsis during second line chemotherapy came from 12 randomised trials including 1505 patients and comparing 14 treatments. There was very little information for this adverse event due to relatively low event rates. However, placebo / best supportive care was included in this network, and (as expected) it seemed to be better than all other treatments and significantly better than three.

##### Neutropaenia (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of neutropaenia during second line chemotherapy came from 18 randomised trials including patients and comparing 10 treatments. Placebo / best supportive care had the lowest risk of neutropenia and this was significant for four treatments. However, paclitaxel had much lower risk than many other treatments whereas docetaxel + oxaliplatin had higher risk than many others

##### Diarrhoea (grade 3 or greater) (NMA)

Low quality evidence about the rates of diarrhoea during second line chemotherapy came from 9 randomised trials including 1247 patients and comparing 9 treatments. This was a very sparse network here with relatively few events. Although docetaxel performed fairly well in comparison to the other treatments and fluoropyrimidine quite poorly these results are very uncertain.

#### Treatment related mortality ((NMA))

Low quality evidence about the rates of mortality related to second line chemotherapy came from 10 randomised trials including 1271 patients and comparing 10 treatments. This was a very small network with very few events and as a result there was serious uncertainty about relative effectiveness.

#### Consideration of benefits and harms

The evidence for second-line chemotherapy showed that chemotherapy appeared to improve overall survival compared to supportive care (with median overall survival of 4.4 to 17 months in chemotherapy compared to 3.6 months in supportive care). There was some evidence for increased adverse events such as nausea, neutropaenia and neutropaenic sepsis, although there was some uncertainty around this. The Committee agreed the balance of benefits and harms, and particularly the increase in survival seen in this population, allowed them to recommend second-line palliative chemotherapy but that it should be offered after a discussion of the risks and benefits with the patient.

While the committee agreed that there was enough evidence to recommend second-line chemotherapy, they did not think that the evidence was strong enough to be able to recommend one chemotherapy regimen over another.

The Committee considered that the recommendations are unlikely to significantly change practice and so the primary benefit of the recommendation is that it should encourage shared decision making and ensure that an informed discussion takes place with the patient. The use of second line chemotherapy could potentially improve survival and quality of life in some patients but this must be balanced against the potential for a diminished quality of life as a result of treatment morbidity. However, it should be noted that the changes in quality of life are hypothesised since there was no evidence identified on this outcome.

There are some patients who may not benefit from treatment. Therefore, the recommendations suggest an individualised approach to treatment selection, which should ensure that the harms and benefits are appropriately balanced for each patient.

---

**Leitlinienprogramm Onkologie - Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2018 [5].**

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, 2018, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 021/023OL

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Therapieempfehlungen für Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus.

**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:

- Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in den Datenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guideline International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC), der Canadian Medical Association (CMA) Infobase, der Guideline Finder des britischen National Health Service, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der New Zealand Guidelines Group (NZGG) zwischen September 2012 und März 2017.
- Systematische Literaturrecherche; insgesamt 22 Literaturrecherchen zu aufgestellten Fragestellungen in 4 Teilbereichen (Risikofaktoren und Prävention, Diagnostik und Pathologie, kurativ intendierte Therapie und palliative Therapie) erfolgten in Medline (PubMed), sowie der Cochrane Library. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen vom 01.01.2013 bis zum 04.08.2017. Die Literatursuche wurde im Zeitraum zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.



## Level of Evidence (LoE)

- LoE nach Oxford (Version 2009)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy/ Prevention, Aeti- ology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagno- sis/symptom preva- lence study
1a	SR (with homogenei- ty) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort stud- ies; 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 co- hort study with > 80 % follow-up; CDR validat- ed in a single popula- tion	Validating cohort study with good reference standards; or CDR test- ed within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow- up
2a	SR (with homogenei- ty) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or un- treated 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 pa- tients in an RCT; Deri- vation of CDR or vali- dated on split-sample only	Exploratory cohort study with good refer- ence standards; CDR after derivation, or vali- dated only on split- sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow- up
2c	"Outcomes" Re- search; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogenei- ty) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better stud- ies	SR (with homogeneity) of 3b and better stud- ies
3b	Individual Case- Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic co- hort studies)	Case-control study, poor or non- independent reference standard	Case-series or super- seded reference stand- ards
5	Expert opinion with- out explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiol- ogy, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiol- ogy, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical apprais- al, or based on physiol- ogy, bench research or "first principles"



## Grade of Recommendation (GoR)

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

**Tabelle 5: Konsensusstärke**

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

## Empfehlungen

### Palliative Chemotherapie: Zweitlinientherapie

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte eine systemische Zweitlinientherapie durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

#### Hintergrund

Das Behandlungsschema richtet sich nach der jeweiligen Vortherapie. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit, der Zeit bis zur Tumorprogression und der Erhalt der Lebensqualität.

Es gibt inzwischen mehrere Phase-III-Studien, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und zum Teil Erhalt der Lebensqualität unter Zweitlinientherapie zeigen. Dies gilt für die folgenden zytotoxischen Einzelsubstanzen Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel [522-524] sowie neuerdings für den VEGFR2-Antikörper Ramucirumab alleine (kaum Nebenwirkungen) oder in Kombination mit Paclitaxel [525, 526] (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 9.7.).

Durch die gute Datenlage ist die Empfehlung mit „sollte“ gerechtfertigt. Die Wortwahl „systemische Zweitlinientherapie“ wird anstelle von „Zweit-Chemotherapie“ angewandt weil Ramucirumab keine Chemotherapie ist. Irinotecan, Paclitaxel, und Docetaxel sind als Zweit-Chemotherapie des Ösophaguskarzinoms nicht zugelassen.

<b>9.6.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichenden Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie erwogen werden	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

#### Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren kleine Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [527]. Daher wurde hier nur eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen. Valide Therapieziele können auch nicht formuliert werden, da es sich hierbei stets um individuelles Vorgehen handelt. „Symptom-Kontrolle wäre ein theoretisches Ziel, da weder OS-Verlängerung noch Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen sind. Das Behandlungsschema sollte sich jedoch nach der jeweiligen Vortherapie richten.

#### Targeted Therapy

<b>9.7.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>1b</b>	Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).	
	Leitlinienadaptation S3-LL Magenkarzinom [18]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

#### Hintergrund

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

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 aufwiesen (FISH+). Zugelassen in Europa ist der Antikörper allerdings nur, wenn die Tumoren IHC3+ oder IHC2+ und FISH+. Interessanterweise scheinen die AEG I Tumoren, d.h. die distalen Adenokarzinome des Ösophagus (Barrettkarzinome) besonders häufig HER2 positiv zu sein [18, 228] (siehe auch Empfehlung 6.24.).

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 (Jacob-Studie, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>). 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 derzeit keine Indikation für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der Therapie des HER2-positiven, fortgeschrittenen Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774786>)

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) [528]

Nach Progression unter Erstlinienchemotherapie wurde der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab als Monotherapie (REGARD Studie) im Vergleich zu best supportive care [525] oder in Kombination mit Paclitaxel (RAINBOW Studie) [526] im Vergleich zu einer Paclitaxel Monotherapie eingesetzt. Das Gesamtüberleben wurde sowohl in der REGARD Studie (5,2 Monate vs. 3,8 Monate, HR 0,776) als auch in der Rainbow Studie (9,6 Monate vs. 7,4 Monate / HR 0,807) signifikant verbessert. Die Patienten schienen auch in Bezug auf die Lebensqualität zu profitieren. Beide Studien schlossen Patienten

mit Magenkarzinom oder Adenokarzinomen des ösophagoastralen Übergangs ein. In der RAINBOW Studie zeigte sich auch eine höhere Ansprechrate in der Kombinationsgruppe.

Referenzen:

18. Moehler, M., et al., S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ –. Z Gastroenterol, 2011. 49(04): p. 461-531.
228. Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2010. 376(9742): p. 687-97.
522. Thuss-Patience, P.C., et al., Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer, 2011. 47(15): p. 2306-14.
523. Hironaka, S., et al., Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol, 2013. 31(35): p. 4438-44.
524. Ford, H.E., et al., Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15(1): p. 78-86.
525. Fuchs, C.S., et al., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2014. 383(9911): p. 31-9.
526. Wilke, H., et al., Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(11): p. 1224-35.
527. Thallinger, C.M., M. Raderer, and M. Hejna, Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4709-14.
528. Thuss-Patience, P.C., et al., Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol, 2017. 18(5): p. 640-653.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2019) am 05.12.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees
2	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Dec 2014 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.12.2019

#	Suchfrage
1	esophageal neoplasms/therapy[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] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3)
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 #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 studies[pt] OR validation studies[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]

#	Suchfrage
	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 ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.12.2019

#	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 neoplasm*[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 ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom in der Fassung vom 15. Dezember 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 08.11.2012 B3 vom 8. November 2012; in Kraft getreten am 9. November 2012; zuletzt geändert am 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 13.12.2018 B3 vom 13. Dezember 2018; in Kraft getreten am 14. Dezember 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 06.12.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1719/QS-Ma%C3%9Fnahme\\_Protonent-Oesophagus-Ca\\_2018-09-20\\_iK-2018-12-14.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1719/QS-Ma%C3%9Fnahme_Protonent-Oesophagus-Ca_2018-09-20_iK-2018-12-14.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.12.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Ramucirumab\\_D-224.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf).
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ramucirumab (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A16-23 [online]. 2016. [Zugriff: 13.01.2020]. (IQWiG Berichte; Band 413). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-23\\_Ramucirumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-23_Ramucirumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
4. **Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, Mathijssen RHJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, et al.** Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd004063. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004063.pub4>.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 021/023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.12.2019]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version\\_2/LL\\_Oesophagus\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf).
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.12.2019]. (NICE guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
7. **Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RM, van Oijen MG, et al.** Second- and third-line systemic therapy in patients with advanced esophagogastric cancer: a systematic review of the literature. Cancer Metastasis Rev 2016;35(3):439-456.