



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: 2021-B-066 / 2021-B-071 Trastuzumab-Deruxtecan

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

Trastuzumab-Deruxtecan
[zur Behandlung des HER2-positiven rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs nach Vorbehandlung mit Trastuzumab]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
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 – Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020 – Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	Anwendungsgebiet laut Zulassung (vom 12. Dezember 2022): Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	– fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	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: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	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 (siehe Abschnitt 5.1).
Trifluridin/Tipiracil L01BC59 Lonsurf	Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

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

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des HER2-positiven rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
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 – Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 2. April 2020 – Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	Anwendungsgebiet laut Zulassung (vom 12. Dezember 2022): Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Tegafur / Gimeracil / Oteracil L01BC53 Teysuno	Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	– Fortgeschrittenes Magenkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	– fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Mitomycin L01DC03 generisch	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: – fortgeschrittenes Magenkarzinom
Carmustin L01AD01 Carmubris	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	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 (siehe Abschnitt 5.1).
Trifluridin/Tipiracil L01BC59 Lonsurf	Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2021-B-066 / 2021-B-071 (Trastuzumab-
Deruxtecan)**

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 15. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	32
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	53
Referenzen	55

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AEG-Tumore	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDR	Clinical Decision Rule
CI	Confidence Interval
DCF	Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EK	Expertenkonsens
Embase	Excerpta Medica Database
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
FAMTX	5-Fluorouracil, Doxorubicin und Methotrexat
FFS	Failure Free Survival
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLO	5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin, und 5-Fluorouracil/Folinsäure
FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan
FUP	5-Fluorouracil und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenous

LoE	Level of Evidence
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PLF	5-Fluorouracil, Folinsäure und Cisplatin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XP	Capecitabin und Cisplatin

1 Indikation

Indikation der Synopse: Behandlung des rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs bei Fortschreiten der Krebserkrankung nach vorheriger Therapie bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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 2641 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 20 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 2. April 2020.

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [7].

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.

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [6].

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. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Teysuno® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Zheng, Z. et al., 2020 [20].

Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

The purpose of this study is to analyze the significance of antiPD1/PD-L1 for advanced GC/GEJC.

Methodik

Population:

- patients were clinical diagnosis of advanced G/GEJ progresses on chemotherapy after failure of prior therapy

Intervention:

- chemotherapy plus PD-1/PD-L1 versus

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy and toxicity (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane library up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of bias" tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1

Brief description of included eligible studies.

Study year	Treatment regimen		No. of patients		Age (mean)		Sex (male)	
	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone	PD-1/PD-L1	Chemotherapy alone
Kohel Shitara 2018	Pembrolizumab	Paclitaxel	296	296	62.5	60	202	208
Kang 2017	Nivolumab	Placebo	330	163	62	61	229	119
Y.-J. Bang 2018	Avelumab	Irinotecan; paclitaxel; BSC only	185	186	59	61	140	127

BSC=best supportive care, PD-1=programmed death 1, PD-L1=programmed death ligand-1.

Qualität der Studien:

- Moderate evidence

Studienergebnisse:

- Pooled analysis of overall survival (OS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooling the OS demonstrated that PD-1/PD-L1 targeted agents did lead to an OS advantage (OR=0.66, 95%CI= 0.47–0.92, P=.02).
- Also, subgroup analysis revealed GEJC (OR=0.73, 95%CI=0.58–0.93, P=.01) was associated with better OS, but the GC group (OR=0.88, 95%CI=0.64–1.20, P=.41).
- Pooled analysis of progression-free survival (PFS) comparing chemotherapy plus PD-1/PD-L1 with chemotherapy alone Pooled estimates of effect sizes showed that the difference of PFS between two groups was no statistically significant (OR= 0.93, 95%CI=0.62–1.39, P=.72).
- Pooled analysis of AE comparing chemotherapy plus PD-1/ PD-L1 with chemotherapy alone: The pooling AE data did not achieve advantage in the PD-1/PD-L1 targeted agents (OR=0.53, 95%CI=0.13–2.10, P=.36). And results showed that the difference of grade 3 to 5 serious adverse events between two groups was no statistically significant (OR=0.53, 95%CI=0.16–1.74, P=.30)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study confirms that patients treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy had a better superior survival benefit with some but not all survival endpoints and with a comparable adverse event for advanced GC/GEJC. From an efficacy standpoint, further trials into immune checkpoint therapy that will benefit patients by specific molecular subtype and genomic alterations, which can be instructive in driving therapy decisions, while conferring with manageable safety profile. To further validate this treatment, the effect and safety of PD-1/PD-L1 agents should systematically subgroup analyzed in the near future.

Pan, W. T. et al., 2020 [14].

Role of Systemic Treatment for Advanced/Metastatic Gastric Carcinoma in the Third-Line Setting: A Bayesian Network Analysis.

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety of current third-line therapies for metastatic Gastric Cancer (mGC), we conducted this network analysis.

Methodik

Population:

- metastatic GC (mGC) patients

Intervention/Komparator:

- chemotherapy, nivolumab, avelumab, apatinib, ramucirumab, and Trifluridine/tipiracil

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to Sep 30, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook's Risk of Bias Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies, 7 phase III RCTs (2,655 patients) were included in this network meta-analysis, with an average of 189 (range 69–337) per group and at least 100 cases per group.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Studies included in the meta-analysis.

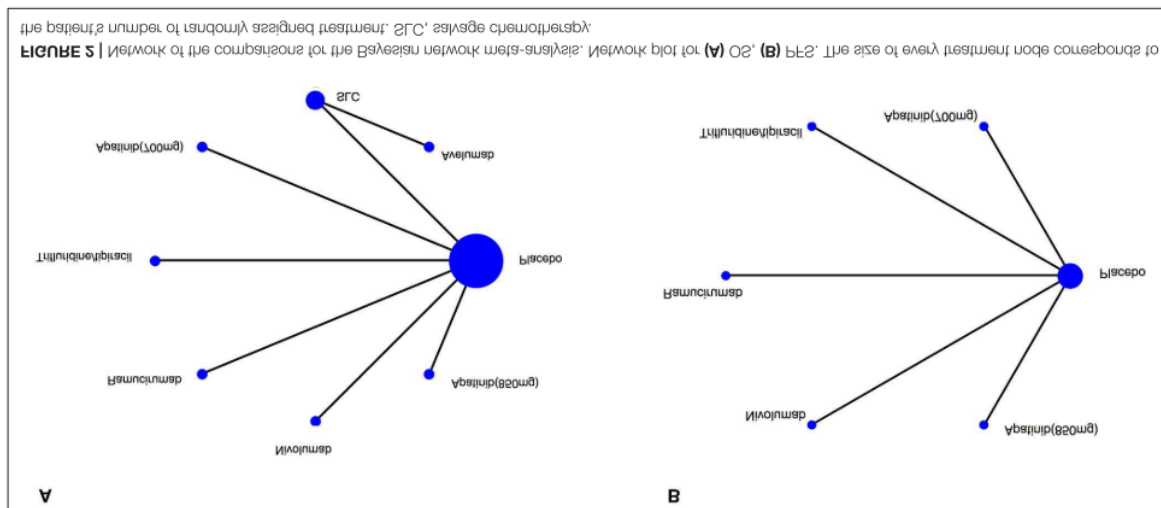
Study	Number of patients	Age (years) median(range)	Sex (% male)	Median OS in months (range)	OS HR (95%CI)	Median PFS in months (range)	PFS HR (95% CI)	HighGrade AE, %	Phase of the trial
Li et al. (12)									3
Apatinib (800 mg)	176	58 (23–71)	75	6.5 (4.8–7.6)	0.7 (0.5–0.9)	2.6 (2–2.9)	0.4 (0.3–0.6)	69.2	
Placebo	91	58 (28–70)	75.8	4.7 (3.6–5.4)	1 (Ref)	1.8 (1.4–1.9)	1 (Ref)	42.9	
Kang et al. (8)									3
Nivolumab	330	62 (54–69)	69	5.3 (4.6–6.4)	0.6 (0.5–0.8)	1.6 (1.5–2.3)	0.6 (0.5–0.8)	10	
Placebo	163	61 (53–68)	73	4.1 (3.4–4.9)	1 (Ref)	1.5 (1.4–1.5)	1 (Ref)	4	
Fuchs et al. (13)									3
Ramucirumab	238	60 (52–67)	71	5.2 (2.3–9.9)	0.8 (0.6–0.9)	2.1 (1.3–4.2)	0.5 (0.4–0.6)	57	
Placebo	117	60 (51–71)	68	3.8 (1.7–7.1)	1 (Ref)	1.3 (1.1–2.1)	1 (Ref)	58	
Shitara et al. (14)									3
Trifluridine/tipiracil	337	64 (56–70)	75	5.7 (4.8–6.2)	0.7 (0.6–0.9)	2 (1.9–2.3)	0.6 (0.5–0.7)	80	
Placebo	170	63 (56–69)	69	3.6 (3.1–4.1)	1 (Ref)	1.8 (1.7–1.9)	1 (Ref)	58	
Ryu et al. (15)									3
Apatinib(700 mg)	308	60 (21–91)	78.3	5.8	0.9 (0.7–1.2)	2.8	0.6 (0.5–0.8)	47.6	
Placebo	105	61 (27–82)	73.7	5.1	1 (Ref)	1.8	1 (Ref)	43.7	
Kang et al. (9)									3
SLC	133	56 (31–83)	70	5.3 (4.1–6.5)	0.7 (0.5–0.9)	NR	NR	87	
Placebo	69	56 (32–74)	64	3.8 (3.1–4.5)	1 (Ref)			75	
Bang et al. (11)									3
avelumab	185	59 (29–86)	75.7	4.6 (3.6–5.7)	1.1 (0.9–1.4)	1.4 (1.4–1.5)	1.7 (1.4–2.2)	9.7	
SLC	186	61 (18–82)	68.3	5 (4.5–6.3)	1 (Ref)	2.7 (1.8–2.8)	1 (Ref)	38.9	

Qualität der Studien:

- Of the included studies, the methodological quality was good, with only one trial verbally reported and not accurately assessing its risk bias. Overall, all remaining studies had no

significant high risk of bias with respect to random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, and selective reporting of outcomes

Studienergebnisse:



- It turns out that for overall survival, nivolumab has the highest probability to be the optimal choice for overall survival (OS).
- For patients with no peritoneal metastases, the network meta-analysis showed that Nivolumab (HR: 0.64; 95% CI: 0.48–0.85) and Trifluridine/tipiracil (HR: 0.66; 95% CI: 0.51–0.86) were associated with significantly higher improvement in OS than placebo.
- However, patients with peritoneal metastases could not benefit from nivolumab, ramucirumab, or Trifluridine/tipiracil, when compared with a placebo.
- For progression-free survival, apatinib (850mg) was the most likely candidate, followed by ramucirumab. Statistically, Apatinib (850mg), Trifluridine/tipiracil, and SLC had higher incidences of high-grade adverse events (AEs) than placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results indicated that nivolumab could provide the best OS benefit for mGC. Apatinib (850mg) is the best choice for PFS. Nivolumab might also be a potential option for mGC, as it had the most favorable balance between effectiveness and safety. Given the limitations of this study, more head-to-head comparative RCTs are needed to verify our conclusions.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Chan, W. L. et al., 2017 [2]

Zheng, T. et al., 2020 [19].

Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of the two therapy regimes.

Methodik

Population:

- advanced gastric cancer patients

Intervention/Komparator:

- PTX + targeted therapy vs. PTX alone as second-line chemotherapy;

Endpunkte:

- progression-free survival and overall survival, objective response rate and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library published between January 2000 and August 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4 randomized controlled trials with 1574 patients (PTX + targeted therapy, n=786; PTX, n=788)

Charakteristika der Population:

Table 1

Characteristics of included study.

Study	Research time	Country	Phase	Regimen	Number	Male (%)	Mean age (range)	NCT number	Published journal
Wilke.2014	Dec 2010 to Sept 2012	27 countries	III	Ramucirumab + paclitaxel	330	229 (69%)	61 (25–83)	NCT01170663	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	335	243 (73%)	61 (24–84)		
Satoh.2014	March 2008 to January 2012	Asia	III	Lapatinib + paclitaxel	132	101 (77%)	60.8 (32–79)	NCT00486954	J Clin Oncol
				paclitaxel	129	106 (82%)	60.4 (22–80)		
Bang.2015	February 2010 to May 2012	Korea	II	olaparib + paclitaxel	62	49 (79%)	63.0 (31–77)	NCT01063517	J Clin Oncol
				Placebo + paclitaxel	62	44 (71%)	60.5 (25–79)		
Bang.2017	Sept 2013 to March 2016	Asia	III	olaparib + paclitaxel	263	174 (66%)	58 (49–67)	NCT01924533	Lancet Oncol
				Placebo + paclitaxel	262	185 (71%)	59 (50–65)		

Dec=december, J Clin Oncol=journal of clinical oncology, Sept=september.

Qualität der Studien:

- In terms of the Cochrane Risk of Bias assessment, only 1 study has not described the blinding of participants and personnel, so it has “unclear” risk of corresponding bias. No other additional risk of bias was present in all trials. Hence, all the included trials were of high quality.

Studienergebnisse:

- As compared with PTX monotherapy, PTX + targeted therapy significantly improved progression-free survival (hazard ratio =0.88, 95% confidence interval [CI] 0.84–0.92, P<.001), overall survival (hazard ratio =0.90, 95% CI: 0.86–0.95, P<.001) and was associated with a better objective response rate (RR=1.80; 95% CI: 1.45–2.24; P<.001).
- PTX+targeted therapy group significantly increased incidences of grade 3 to 5 neutropenia, fatigue and neuropathy (P<.05).

- No statistically significant differences were observed in the incidences of grade 3 to 5 anemia, decreased appetite, nausea, diarrhea and abdominal pain between the two treatments ($P > .05$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PTX+targeted therapy showed significantly better survival outcomes compared with PTX alone due to the results of our meta-analysis of RCTs. Major grade 3 to 5 adverse events associated with PTX + targeted therapy were generally manageable and tolerable. Therefore, PTX + targeted therapy could be a considerable second-line option for AGC. In the future, more larger multicenter RCTs should be carried out to verify the efficacy and safety of PTX+targeted therapy.

Zhang, D. et al., 2019 [18].

A Bayesian Network Meta-Analysis for Identifying the Optimal Taxane-Based Chemotherapy Regimens for Treating Gastric Cancer.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of different taxane-based chemotherapy regimens against gastric cancer.

Methodik

Population:

- participants were diagnosed as gastric cancer

Intervention/Komparator:

- Taxane-based chemotherapy regimens

Endpunkte:

- PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, and OVID were searched for all eligible randomized controlled trials (RCTs) from inception to May 29, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 7,178 patients with gastric cancer (NMA incorporated 10 taxane-based chemotherapy regimens)

Charakteristika der Population:

- ages ranged from 19 to 87 years old

Qualität der Studien:

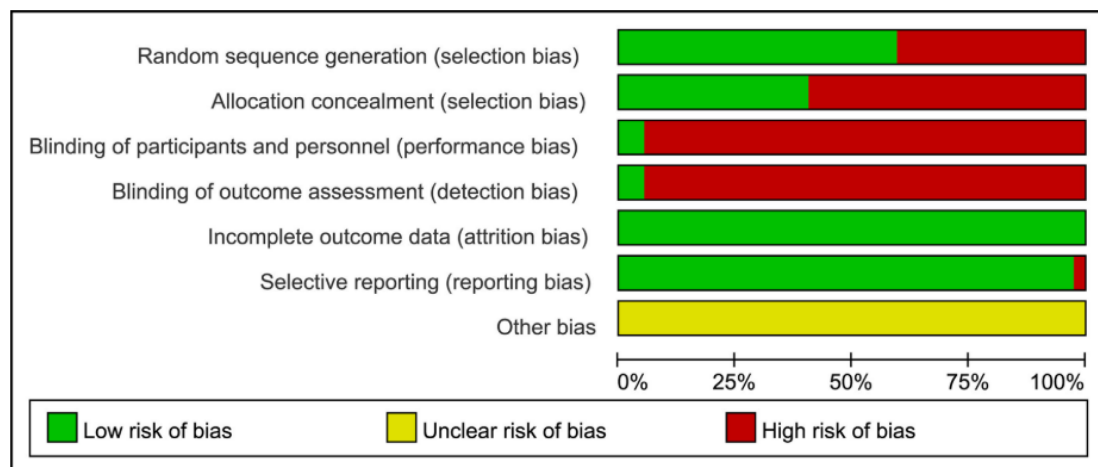


FIGURE 3 | Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

TABLE 2 | The NMA result of comparisons with significant difference.

Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)	Outcome	Comparison	OR (95% CI)
OS	TO vs. mTCF	3.04 (1.13,7.75)	ORR	F vs. IC	7.83 (1.34,78.44)	Neutropenia	RT vs. mTCF	0.043 (0.0034,0.51)
OS	T vs. TF	2.72 (1.19,6.33)	ORR	F vs. mCF	7.08 (1.38,62.19)	Neutropenia	RT vs. T	0.19 (0.063,0.53)
OS	TC vs. TF	2.79 (1.26,5.87)	ORR	CF vs. TO	2.57 (1.43,4.59)	Neutropenia	TOF vs. mTCF	0.067 (0.0064,0.62)
OS	I vs. TF	3.88 (1.27,12.98)	ORR	F vs. TC	6.49 (1.44,57.02)	Neutropenia	TCF vs. mTCF	0.18 (0.041,0.77)
OS	TO vs. TOF	2.90 (1.63,5.04)	ORR	F vs. TCF	6.44 (1.46,54.55)	Neutropenia	TC vs. mTCF	0.16 (0.030,0.87)
OS	TF vs. TO	0.25 (0.14,0.48)	ORR	CF vs. TF	2.63 (1.57,4.42)	Leukopenia	CF vs. EOF	40.09 (1.01,17)
OS	TF vs. mTOF	0.28 (0.11,0.77)	ORR	F vs. TO	9.00 (1.96,80.7)	Leukopenia	IF vs. mTCF	31.71 (1.06,1145)
OS	TCF vs. TO	0.40 (0.20,0.86)	ORR	F vs. TF	9.32 (2.02,81.72)	Leukopenia	ECF vs. mTCF	35.27 (1.73,1004)
OS	TOF vs. mTOF	0.39 (0.17,0.89)	ORR	EOF vs. F	0.085 (0.0079,0.53)	Leukopenia	IC vs. mTCF	5.87 (1.88,2292)
OS	RT vs. T	0.61 (0.41,0.91)	ORR	TF vs. mTCF	0.32 (0.14,0.72)	Leukopenia	I vs. mTCF	78.15 (2.09,3545)
OS	OF vs. TO	0.41 (0.19,0.93)	ORR	OF vs. RT	0.49 (0.33,0.75)	Leukopenia	TOF vs. mTCF	31.66 (2.09,705.4)
PFS	TO vs. TOF	3.80 (1.17,87)	ORR	TO vs. mTCF	0.32 (0.14,0.77)	Leukopenia	TO vs. mTCF	31.77 (2.36,629.7)
PFS	F vs. RT	24.38 (1.07,1227)	ORR	EOF vs. mTCF	0.25 (0.072,0.91)	Leukopenia	TF vs. mTCF	41.55 (3.14,819.4)
PFS	F vs. TOF	41.09 (1.09,3852)	ORR	TC vs. mTCF	0.45 (0.20,0.97)	Leukopenia	TCF vs. mTCF	39.38 (3.43,699)
ORR	F vs. OF	6.73 (1.01,70.23)	ORR	TCF vs. mTCF	0.46 (0.21,0.98)	Leukopenia	T vs. mTCF	71.42 (3.58,1889)
ORR	ECF vs. TC	1.65 (1.02,2.67)	Neutropenia	CF vs. TOF	8.58 (1.10,71.92)	Leukopenia	TC vs. mTCF	52.76 (3.68,1145)
ORR	F vs. TOF	5.69 (1.03,54.36)	Neutropenia	CF vs. RT	13.6 (1.31,134.9)	Leukopenia	OF vs. mTCF	79.97 (5.26,1821)
ORR	I vs. TF	3.42 (1.04,11.04)	Neutropenia	I vs. mTOF	44 (1.53,1576)	Leukopenia	F vs. mTCF	120.6 (7.20,2709)
ORR	IF vs. TF	1.81 (1.04,3.06)	Neutropenia	TF vs. mTOF	47.1 (1.65,1685)	Leukopenia	CF vs. mTCF	75.34 (7.90,1085)
ORR	CF vs. TCF	1.81 (1.06,3.15)	Neutropenia	F vs. mTOF	45.58 (1.66,1546)	Leukopenia	mTCF vs. mTF	0.016 (0.00058,0.34)
ORR	IF vs. TO	1.76 (1.06,2.83)	Neutropenia	CF vs. TO	9.09 (2.01,41.02)	Leukopenia	mTCF vs. mTOF	0.029 (0.00093,0.63)
ORR	T vs. TC	1.62 (1.08,2.33)	Neutropenia	TO vs. mTOF	19.06 (2.04,249.3)	Leukopenia	EOF vs. F	0.016 (0.00025,0.88)
ORR	F vs. mTF	5.94 (1.10,57.33)	Neutropenia	TOF vs. mTOF	19.9 (2.18,258)	Vomiting	EOF vs. TOF	13.35 (1.15,518.5)
ORR	F vs. IF	5.13 (1.12,46.13)	Neutropenia	EOF vs. mTOF	113.3 (3.41,4490)	Vomiting	TF vs. TOF	4.18 (1.29,12.63)
ORR	CF vs. EOF	3.26 (1.13,9.66)	Neutropenia	TC vs. mTOF	49.29 (4.02,837.2)	Vomiting	ECF vs. TOF	5.50 (1.31,29.62)
ORR	ECF vs. TO	2.29 (1.17,4.53)	Neutropenia	T vs. mTOF	69.65 (4.26,1502)	Vomiting	TO vs. TOF	6.87 (2.15,25.18)
ORR	CF vs. mCF	1.97 (1.19,3.37)	Neutropenia	TCF vs. mTOF	55.13 (4.67,883.8)	Vomiting	IF vs. TOF	19.34 (270,157.5)
ORR	T vs. TO	2.25 (1.21,4.07)	Neutropenia	OF vs. mTOF	100.2 (7.10,1751)	Vomiting	F vs. IF	0.029 (0.00083,0.46)
ORR	ECF vs. TF	2.36 (1.24,4.47)	Neutropenia	CF vs. mTOF	174.7 (12.56,3152)	Vomiting	CF vs. TO	0.29 (0.11,0.90)
ORR	CF vs. TC	1.84 (1.33,2.60)	Neutropenia	mTCF vs. mTOF	305.8 (18.62,6592)	Vomiting	CF vs. IF	0.11 (0.013,0.94)
ORR	T vs. TF	2.31 (1.34,3.95)	Neutropenia	TO vs. mTCF	0.063 (0.010,0.37)	Vomiting	TOF vs. mTCF	0.21 (0.042,0.99)

- According to the results of cluster analysis, compared with other taxane-based chemotherapy regimens, the regimens of TOF, mTCF, and TF were associated with the most favorable clinical efficacy in improving OS, PFS, and ORR. On the other hand, the regimens of T and mTF had the potential to be the most tolerable and acceptable therapeutic alternative in terms of ADRs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the current evidence suggests that the combination of taxanes (paclitaxel or docetaxel) and fluorouracil was associated with the most preferable and beneficial option for patients with gastric cancer, although additional results from multicenter trials and high-quality studies will be pivotal for supporting our findings.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Shi, J. et al., 2017 [15]

Li, B. et al., 2019 [11].

Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of DCF and ECF regimens by conducting this meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients diagnosed with metastatic or advanced gastric cancer

Intervention:

- docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF)

Komparator:

- epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF)

Endpunkte:

- PFS, OS, DCR, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid Medline, Science Direct, Web of Science, The Cochrane Library and Scopus was performed up to August 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale (5-point) & the Newcastle-Ottawa Scale (NOS, 9-point)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven studies involving a total of 598 patients / four RCTs and three cohort studies

Charakteristika der Population:

Table 2 Characteristics of the included studies

Ref.	Yr	Intervention and control	Samples	ORR (%)	OS	PFS	Design	Quality (score)
Sadighi <i>et al</i> ^[18]	2006	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	44	42.0	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 60mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	37.0	-	-		
Roth <i>et al</i> ^[10]	2007	DCF: D 85mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 300 mg/m ² /d, d1-14 (21)	41	36.6	10.4	4.6	RCT	4/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	25.0	8.3	4.9		
Abbasi <i>et al</i> ^[19]	2010	DCF: D 75mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	56.3	10.81	6.81	RS	6/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	113	31.3	8.06	5.13		
Gao <i>et al</i> ^[11]	2010	DCF: D 60 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	59.3	-	-	RCT	5/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 25 mg/m ² , d1-3, F 1000 mg/m ² , 46 h, pumping (21)	32	32.6	-	-		
Kilickap <i>et al</i> ^[8]	2011	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 75 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	40	40.0	9.6	5.8	RS	7/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 250 mg/m ² /d, d1-21 (21)	40	30.0	10.1	4.4		
Tekker <i>et al</i> ^[12]	2014	DCF: D 50-75 mg/m ² , d1, C 50-75 mg/m ² , d1, F 500-750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	42	26.2	11	6.0	RS	9/9
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 200 mg/m ² /d, d1-21 (21)	44	29.5	10	6.0		
Babu <i>et al</i> ^[9]	2017	DCF: D 75 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	28	46.4	12.5	7.5	RCT	3/5
		ECF: E 50 mg/m ² , d1, C 60 mg/m ² , d1, F 750 mg/m ² /d, d1-5 (21)	30	26.7	9.4	5.8		

ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; ECF: Epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil; DCF: Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil; RCT: Randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- According to the Jadad scale and NOS, five studies were of high quality (four RCTs and one cohort study), and two cohort studies were of medium quality

Table 1 Quality assessment of all included studies

Study	Selection	Comparability	Exposure	Randomization	Masking	Accountability of all patients	Quality (score)
Randomized controlled trial							
Sadighi <i>et al</i> ^[18] , 2006				**	**	*	5
Roth <i>et al</i> ^[10] , 2007				**	*	*	4
Gao <i>et al</i> ^[11] , 2010				**	**	*	5
Babu <i>et al</i> ^[9] , 2017				*	*	*	3
Retrospective study							
Abbasi <i>et al</i> ^[19] , 2010	***	**	*				6
Kilickap <i>et al</i> ^[8] , 2011	***	**	**				7
Tekker <i>et al</i> ^[12] , 2014	****	**	***				9

Studienergebnisse:

- The pooled hazard ratios between the DCF and ECF groups were comparable in PFS (95%CI: 0.58-1.46, P = 0.73), OS (95%CI: 0.65-1.10, P = 0.21), and total AEs (95%CI: 0.93-1.29, P = 0.30).
- The DCF group was significantly better than the ECF group in terms of ORR (95%CI: 1.13-1.75, P = 0.002) and DCR (95%CI: 1.03-1.41, P = 0.02).
- However, the incidence rate of grade 3-4 AEs was also greater in the DCF group than in the ECF group (95%CI: 1.16-1.88, P = 0.002), especially for neutropenia and febrile neutropenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study is the latest meta-analysis to compare DCF and ECF regimens for advanced gastric cancer. From this result, we conclude that DCF regimen seems to be more suitable for advanced gastric cancer than the ECF regimen. This finding is extremely important for the research and guidance of clinical medication in related fields. DCF regimen, like most drugs, is not perfect and in some respects shows some unsatisfactory aspects. We cannot deny the effectiveness of DCF in the treatment of advanced gastric cancer, but we cannot ignore its side effects.

Cheng, J. et al., 2019 [4].

Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and network meta-analysis featuring systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer.

Methodik

Population:

- Participant (patients with locally advanced inoperable, recurrent or metastatic gastric cancer, including gastro-esophageal junction cancer)

Intervention:

- second or further line systemic therapies with cytotoxic chemotherapies or targeted medications after previous treatments

Komparator:

- paclitaxel plus ramucirumab in second-line setting and placebo in refractory setting

Endpunkte:

- survival or safety analysis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Embase were comprehensively examined. Additionally, we also thoroughly searched major databases for meeting abstracts, including ASCO and ESMO Meeting Library. The searching process started at June 1st until August 12th of 2018, covering the possible trials published from inception to August 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 randomized controlled trials were eligibly included into our systematic review, corresponding to 8436 participants

- Among 36 eligible trials, 27, 5, 1 and 3 studies reported second-line only, second and further line, third-line only as well as third and further line treatment respectively

Charakteristika der Population:

- Median age was around 60 and the sex ratio was male dominant
- The majority of trials recruited unselected patients in terms of pathological specificity (n=31), while only a few investigations focused on HER2 (n=4) and FGFR2 (n=1) positive patients respectively
- Moreover, patients from 30 studies received fluoropyrimidine-based first-line regimens and predominantly, patients were metastatic measurable cases and had a PS of either 0 or 1.

Qualität der Studien:

- Overall, the included studies had low risk of bias since more than half of the assessment parameters were scored as low risk of bias (60%), while unclear risk (24%) or high risk of bias (16%) took up relatively small proportions. None of the eligible studies were in high risk of bias concerning methodological design.
 - Specifically, since the majority of trials were centrally allocated and adequately randomized, 56% and 67% of the studies were evaluated as low risk of bias concerning random sequence generation and allocation concealment respectively, while no high risk of bias was reported in these two key domains. Largely due to open-label design, 69% of the include trials were scored as high risk of bias in terms of blinding of participants and personnel. Due to independent response reviewing, nearly half of the studies were assessed as low risk of bias in terms of blinding of outcome assessment (47%). In addition, because most of the studies were analyzed based on the intention-to-treat population as well as had reported enough endpoints, 89% and 83% of the eligible trials had low risk of bias in terms of incomplete outcome data and selective reporting respectively. Moreover, since the majority of studies were completely performed without early termination and also described adequate baseline details, half of the studies were appraised as low risk of bias with respect to other source of bias (50%).

Studienergebnisse:

- Second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first-line regimens
 - OS:
 - Since paclitaxel plus ramucirumab (PRa) was the standard second-line regimen, "PRa" was therefore selected as the common comparator. Based on P-score ranking of the network meta-analysis, Paclitaxel plus olaparib ("PO") (network HR 95% CI: 1.00 (0.70–1.28), P-score=0.909) was the best ranking node, however which was nearly identical to common comparator "PRa" (network HR 1.00, P-score= 0.907).
 - Since no direct evidences between "PO" and "PRa" had been reported, this ranking was statistically generated by network estimation via the pairwise comparisons between Paclitaxel ("P") versus "PO" (random HR 95% CI: 1.34 (1.12–1.61)) and "P" versus "PRa" (random HR 95%CI: 1.34 (1.12–1.59)).
 - Subgroups: There were totally 6 subgroups, including fluoropyrimidine monotherapy, fluoropyrimidine plus platinum, eastern population, western population, performance status (0) and performance status (1). Due to insufficient studies to construct networks, we could not analyze the subgroup results of fluoropyrimidine monotherapy and western

population in a quantitative way. As a result, “PO” was the top-ranking node with insignificant slight margin over “PRa” in subgroups of fluoropyrimidine plus platinum first-line regimen, eastern population as well as performance status (0), while “PRa” reigned the hierarchy among patients with performance status (1).

PFS:

- PRa became the optimal node in the entire hierarchy (network HR 1.00, P-score=0.983) and showed significant superiority against “PO” which ranked in the second place (network HR 95% CI: 1.39 (1.10–1.76), P-score=0.701).

ORR:

- PRa again ranked in the first place for achieving objective response rate (network RR 1.00, P-score=0.925), displaying insignificant superiority over “PO” (network RR 95% CI: 0.88 (0.54–1.42), P-score=0.840).

Hematological adverse events:

- Pembrolizumab (“Pe”) was the most tolerable node in the ranking (network RR 95% CI: 0.09 (0.03-0.26), P-score=1.000). Meanwhile, “PO” ranked in the middle of the hierarchy (network RR 95% CI: 0.80 (0.42–1.54), P-score=0.434) and was slightly better than “PRa” (network RR 1.00, P-score=0.267). Irinotecan plus cisplatin (“IC”) versus Irinotecan (“I”) was the major cause of significant heterogeneity inside the network (I²=65.64%, P=0.027). After removing either study responsible for “IC” versus “I”, including Nishikawa 2015-1 (Nishikawa et al., 2015a) and (Higuchi et al., 2014), the overall heterogeneity reduced to low level (I²=21.42%) and the relative ranking of nodes remained unchanged (data not shown).

Non-hematological adverse events:

- Again, “Pe” was the most tolerable node concerning non-hematological adverse events (network RR 95% CI: 0.42 (0.16–1.08), P-score=0.942). Moreover, “PO” ranked in the third place (network RR 95% CI: 0.68 (0.32–1.45), P-score=0.755) and was also slightly superior than “PRa” (network RR 1.00, P-score=0.505).
- Second-line HER2 positive patients: In terms of survival efficacies, among patients with trastuzumab-free first-line regimens, neither capecitabine plus lapatinib (HR 95% CI: 1.06 (0.34–3.29)) nor paclitaxel plus lapatinib (HR 95%CI: 0.84 (0.64–1.11)) surpassed their corresponding monotherapies lapatinib and paclitaxel respectively. Similarly, despite of adding trastuzumab into first-line regimens, trastuzumabbased second-line regimens failed to gain significant survival superiority over taxane monotherapy (HR 95% CI: 1.23 (0.75–1.99) and 1.15 (0.87–1.51) respectively). However, it was noteworthy that paclitaxel plus lapatinib was significantly better than paclitaxel among patients with greater HER2 positivity (IHC3+, n=101, HR 95% CI: 0.59 (0.37-0.93)). In addition, all doublets were comparable to monotherapies regarding adverse events.
- Refractory unselected patients (previously treated by at least two-lines of systemic regimens)

OS:

- “A8” was the best ranking node (network HR 95% CI: 0.49 (0.29-0.84), P-score=0.795) and the only one that was significantly better than common comparator “B”. After removing the source of heterogeneity (Li 2016 (Li et al., 2016)) from the calculation, the systemic heterogeneity level significantly reduced (I²=0%) and “A8” remained as the top node with even more advantage (network HR 95% CI: 0.35 (0.23-0.54), P-score=0.965).

Overall survival for third-line only:

- Again, “A8” topped the ranking as the best node (network HR 95% CI: 0.70 (0.490-0.99), P-score=0.793) without detecting any systemic heterogeneity ($I^2=0\%$), which was significantly better than common comparator “B”.

Table 3
Survival and safety data of studies among refractory patients (third-line or more).

Study	Regimen	Node	Sample size	Overall survival: all refractory cases		Overall survival: third-line only	
				Hazard ratio	Network meta-analysis	Hazard ratio	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	Avelumab	A	185	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included	1.10 (95% CI, 0.90-1.40)	Included
Kang et al. (2012)	Chemotherapy	C	186	0.63 (95% CI, 0.51-0.78)	Included	0.82 (95% CI, 0.50-1.35)	Included
	Nivolumab	N	330				
Tebbutt et al. (2016)	Placebo	B	163	NA	NA	NA	NA
	Regorafenib	R	97				
Li (2016)	Placebo plus BSC	B	50	0.71 (95% CI, 0.54-0.94)	Included	0.70 (95% CI, 0.49-0.99)	Included
	Apatinib-850	A8	176				
Ohtsu et al. (2013)	Placebo	B	91	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included	0.90 (95% CI, 0.70-1.15)	Included
	Everolimus	E	439				
Li et al. (2013)	Placebo plus BSC	B	217	A4 vs A8: 1.28 (95% CI, 0.75-2.17) A4 vs B: 0.41 (95% CI, 0.24-0.72) A8 vs B: 0.37 (95% CI, 0.22-0.62)	Included	NA	NA
	Apatinib-425	A4	46				
Kang et al. (2012)	Apatinib-850	A8	47	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included
	Placebo	B	48				
Kang et al. (2012)	Chemotherapy	C	133	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included	0.81 (95% CI, 0.45-1.46)	Included
	BSC	B	69				

Study	Progression-free survival: all refractory cases		Objective response rate: all refractory cases		Hematological adverse events: all refractory cases		Non-hematological adverse events: all refractory cases	
	Hazard ratio	Network meta-analysis	Response/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis	Event/total	Network meta-analysis
Bang et al. (2018)	1.73 (95% CI, 1.40-2.20)	Not included	4/185	Not included	0/184	Not included	19/184	Not included
Kang et al. (2012)	0.60 (95% CI, 0.49-0.75)	Included	8/186	Included	28/177	Included	70/177	Included
			30/268		38/330		153/330	
Tebbutt et al. (2016)	0.32 (95% CI, 0.19-0.55)	Included	0/131	NA	19/161	Included	65/161	Included
			NA		NA		NA	
Li (2016)	0.44 (95% CI, 0.33-0.60)	Included	5/176	Included	29/176	Included	93/176	Included
			0/91		6/91		33/91	
Ohtsu et al. (2013)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Li et al. (2013)	A4 vs A8: 1.22 (95% CI, 0.68-2.20)	Included	6/46	Included	11/46	Included	22/46	Included
	A4 vs B: 0.21 (95% CI, 0.11-0.38)		3/47		4/47		11/47	
	A8 vs B: 0.18 (95% CI, 0.10-0.34)		0/48		9/48		6/48	
Kang et al. (2012)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: CI: confidence interval; NA: not available.

Naming rules for nodes: Avelumab: A; Chemotherapy: C; Nivolumab: N; Placebo, Placebo plus BSC and BSC: B; Regorafenib: R; Apatinib-850: A8; Everolimus: E; Apatinib-425: A4;

Notes: “Not included” suggested that these data were not included into the specific network calculations due to failure of forming a single network (Since a complete network could not be formed in terms of progression-free survival, objective response rate, hematological and non-hematological adverse events, the network calculations were based on their largest sub-networks accordingly).

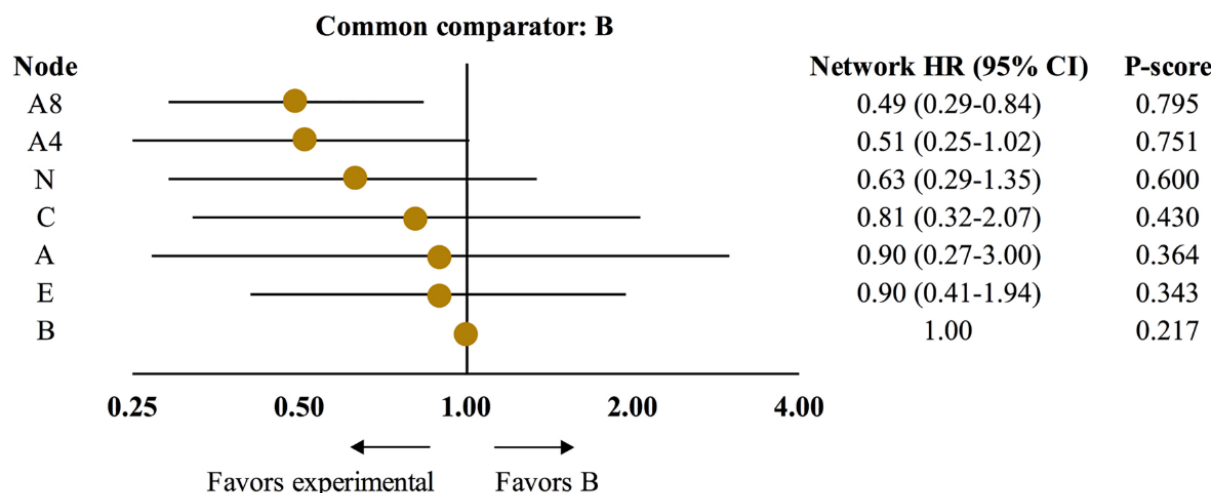


Fig. 2. Network forest plot of overall survival for refractory unselected patients.

Secondary endpoints:

- In terms of progression-free survival, “A4” and “A8” closely ranked as the top two nodes in the hierarchy, both of which were significantly superior to “B”. However, regarding objective response rate, “N” reigned the entire hierarchy by surpassing both “A4” as well as “A8”, all of which were significantly better than common comparator “B”. Moreover, “A8” was the most tolerable node and slightly better than “B” concerning hematological adverse events however significantly worse than common comparator in terms of non-hematological adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, paclitaxel plus ramucirumab is the optimal regimen for second-line unselected patients with fluoropyrimidine-based first line regimens while olaparib-based medications also have the potential to become vital alternatives against advanced gastric cancer, especially among eastern population where paclitaxel plus ramucirumab seems less effective. Paclitaxel monotherapy should be recommended as the preferred second-line regimen among HER2 positive patients who receive standard first-line treatment. Both apatinib and nivolumab could be potentially recommended as refractory regimens due to their significant superiority against placebo, however their mutual efficacies still need to be verified in further global investigations.

Chen, C. et al., 2019 [3].

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of ICI in G/GEJ cancer.

MethodikPopulation:

- previously treated unresectable locally advanced or metastatic G/GEJ cancer

Intervention/Komparator:

- Treatment with ICI such as CTLA-4, PD-1 or PD-L1 antibodies (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- efficacy and safety (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science were searched up to 30/09/2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 2003 patients from nine clinical trials

Charakteristika der Population:

Table 1. Main characteristics of included studies.

Study author (year)	Study design	Case experimental vs control	Patients characteristics	Intervention methods
Janjigian YY <i>et al.</i> (2018) ²¹	Non-RCT phase 2	59	Locally advanced or metastatic G/GEJ or esophageal adenocarcinoma with disease progression while taking or intolerance of at least one chemotherapy regimen	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Kang YK <i>et al.</i> (2017) ²²	RCT phase 3	493 330 vs 163	Advanced G/GEJ cancer; refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 20 years old	Nivolumab (PD-1) 3 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs placebo (saline)
Shitara K <i>et al.</i> (2018) ²³	RCT phase 3	592 296 vs 296	Unresectable metastatic or locally advanced G/GEJ cancer; progression after first-line therapy with a platinum and fluoropyrimidine, or trastuzumab; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks
Fuchs CS <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Non-RCT phase 2	259	Previously treated advanced G/GEJ cancer; had disease progression after 2 or more prior chemotherapy regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Kim ST <i>et al.</i> (2018) ²⁵	Non-RCT phase 2	61	metastatic or recurrent G/GEJ cancer; failure at least 1 line of chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 19 years old	Pembrolizumab (PD-1) 200 mg/3 weeks <i>i.v.</i>
Muro K <i>et al.</i> (2016) ²⁶	Non-RCT phase 1b	36	PD-L1-positive advanced GC; did not set a limit for the number of previous treatment regimens; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Pembrolizumab (PD-1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i>
Bang YJ <i>et al.</i> (2018) ²⁷	RCT phase 3	371 185 vs 186	Recurrent, unresectable, locally advanced, or metastatic G/GEJ cancer; received two prior lines of systemic treatment; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Avelumab (PD-L1) 10 mg/kg/2 weeks <i>i.v.</i> vs paclitaxel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,8,15/4 weeks or irinotecan 150 mg/m ² <i>i.v.</i> d1,15/4 weeks
Bang YJ <i>et al.</i> (2017) ²⁸	RCT phase 2	114 57 vs 57	Unresectable locally advanced/metastatic G/GEJ cancer; received a platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy regimen; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	Ipilimumab (CTLA-4) 10 mg/kg/3 weeks <i>i.v.</i> vs best supportive care
Ralph C <i>et al.</i> (2010) ²⁹	Non-RCT phase 2	18	locally advanced or metastatic GC or esophageal adenocarcinoma; previously received at least one cisplatin-based chemotherapy; ECOG 0-1; ≥ 18 years old	tremelimumab (CTLA-4) 15 mg/kg/90 days <i>i.v.</i>

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, GC, gastric cancer; G/GEJ, gastric or gastroesophageal junction; *i.v.* intravenously; RCT, randomized controlled trial; vs versus.

Qualität der Studien:

Shitara K <i>et al.</i> (2018)	Kang YK <i>et al.</i> (2017)	Bang YJ <i>et al.</i> (2018)	Bang YJ <i>et al.</i> (2017)	
+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- Anti-PD-1 treatment improved the 12-month, 18-month overall survival (OS) rate (RR, 1.79 $p = 0.013$; 2.20 $p = 0.011$) and prolonged the duration of response (DOR) (MSR, 3.27 $p < 0.001$).
- The objective response rate (ORR) in PD-L1+ patients was greater than PD-L1- (RR, 4.31 $p < 0.001$).
- Microsatellite instability-high (MSI-H) patients had higher ORR and disease control rate (DCR) than microsatellite stability (MSS) (RR, 3.40 $p < 0.001$; 2.26 $p = 0.001$).
- The most common grade ≥ 3 treatment-related adverse events (TRAEs) were fatigue, aspartate aminotransferase increased, hepatitis, pneumonitis, colitis, hypopituitarism.
- The TRAE incidence of anti-PD-1/PD-L1 was less than chemotherapy (TRAE RR = 0.64 $p < 0.001$; ≥ 3 TRAE RR = 0.37 $p < 0.001$).
- The incidence of ≥ 3 TRAEs of antiPD-1/PD-L1 treatment was less than that of anti-CTLA-4 (11.7% vs 43.9%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

ICI therapy has no particular advantage over standard chemotherapy and has some hysteresis, but once it works, it can achieve long-term clinical benefit for patients with advanced G/GEJ cancer. Moreover, the incidence of adverse events to anti-PD-1/PD-L1 treatment was significantly lower than that of chemotherapy. The patient's response was associated with PD-L1 expression and molecular subtypes in gastric cancer, and PD-L1+, MSI-H, EBV+ or TMB-high patients were more effective. The efficacy of anti-PD-1/PD-L1 was generally better than that of anti-CTLA-4 treatment with fewer adverse reactions. The reason for the inconspicuous results may be that most of the current studies used ICI as a 3rd-line or later monotherapy. Most of the patients included were advanced patients who were relapsed or metastasized after chemotherapy, these patient's physical condition and immune level were poor. What's more, it is of worth noting the possibility of synergism of ICI with chemotherapy, targeted biologics like VEGFR2 blockade or other ICI drugs and earlier in the adjuvant setting. Thus, ICI, especially PD-1/PD-L1 antibodies, is still very promising in the treatment of gastric cancer.

Huang, Z. H. et al., 2018 [8].

Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the clinical effects and safety of CET, we conducted an updated meta-analysis by retrieving published data up to June 2018.

Methodik

Population:

- Patients with esophagus cancer including esophageal squamous cell carcinoma (ESCS), adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the thoracic esophagus

Intervention/Komparator:

- CET vs. CET-free treatment

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, response rate, disease control rate and side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI database and Chinese Biomedicine Database up to May 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thus, 10 RCTs with 1346 patients with esophageal cancer

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of 11 included studies

Subtype classification of esophageal cancer	Study (year)	Design	Disease	Arms	Country	Years enrolled	Population (N, age)	Sex: Male/Female	Follow-up duration (months)	Primary end-point	Main outcome measures
Non-metastatic esophageal cancer	Rades et al. (2014) [23]	RCT; open-label, randomized multicenter phase II study	Unresectable locally advanced esophageal cancer	Radiochemotherapy with 5FU, cisplatin, 59.4 Gy/6.5 weeks plus/minus cetuximab	Germany	NM	N = 20, NM	NM	24	Response rates	Response, PFS and survival, disease control rate
	Zhang et al. (2014)	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Localized esophageal cancer	Routine chemotherapy, routine chemotherapy plus cetuximab	China	2008–2009	N = 80, 46–79 years old	52/28	36	Overall survival	Overall survival, recurrence rate, transfer rate
	Crosby et al. (2017) [21]	RCT; multicentre, randomised, open-label, parallel, two-arm, phase 2/3 trial	Localized esophageal squamous cell cancer and adenocarcinomas	CRT only, CRT plus cetuximab	UK	2008–2012	N = 258, 67 (35.7–84.1) years old	145/113	60	Overall survival	Compliance, toxicities, PFS and survival, causes of death
	Ruhstaller et al. (2017)	RCT; multicentre, randomized, open-label phase III trial	Locally advanced but resectable ESCC and thoracic esophagus adenocarcinomas	Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation (45 Gy, docetaxel 20 mg/m ² and cisplatin 25 mg/m ² , weekly for 5 weeks) and surgery with and without cetuximab	Switzerland, Germany, Austria, France	2010–2013	N = 300, 61 (53–68) years old	263/37	72	PFS	Compliance, surgery and pathological remission rate, efficacy, safety
	Suntharalingam et al. (2017) [28]	RCT; multicentre, randomized, phase III trial	locally advanced ESCC or adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction	RT (daily radiation of 50.4 Gy/1.8 Gy fractions) + Chemo, RT + Chemo + cetuximab	USA	2008–2013	N = 328, 64 (57–71) years old	276/52	36	Overall survival	Tolerance and toxic effects, survival, response, local failure
Metastatic esophageal cancer	Lorenzen et al. (2009) [14]	RCT; multicenter, open-label, noncomparative randomized phase II study	Nonresectable, advanced ESCC, including metastatic disease	CF, CET-CF	Germany	2004–2006	N = 62, 61 (40–76) years old	52/10	24	The confirmed objective response rate	Response, safety and tolerability, PFS and survival
	Chen et al. (2014) [22]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	CRT only, CRT plus cetuximab	China	2011–2012	N = 40, 57.3 ± 5.3 years old	26/14	12	PFS	Response, safety, PFS and survival
	Feng et al. (2017) [25]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Thoracic esophageal carcinoma with lymph node metastasis	Radiotherapy (2.5–3.5 Gy/time, 4–5 times/week, 65–70 Gy in total) plus chemotherapy, radiotherapy plus cinobufotalin and cetuximab	China	2011–2013	N = 78, 59.35 ± 6.08 years old	43/35	36	Overall survival	Response, overall survival, quality of life, serum indicators
	Yang et al. (2017) [26]	RCT; uncentred, randomised, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy, chemotherapy plus cetuximab	China	2016–2017	N = 100, 37–77 years old	61/39	1	Response rates	Response, toxic effects
	Lu et al. (2017) [16]	RCT; uncentred, randomised, parallel, two-arm trial	Advanced esophageal cancer, including metastatic disease	Chemotherapy with cisplatin and 5FU, Chemotherapy with cisplatin and 5FU plus cetuximab	China	2013–2015	N = 80, 45–80 years old	51/29	12	Overall survival	CEA, SCC, response, overall survival

Abbreviations: RCT randomized controlled trial, CF cisplatin and fluorouracil, CET-CF cetuximab, cisplatin and fluorouracil, PFS progression-free survival, CRT chemoradiotherapy, ESCC esophageal squamous cell carcinoma, 5FU 5-fluorouracil, RT radiation therapy, CEA carcino embryonic antigen, SCC squamous cell carcinoma antigen, NM not mentioned

Qualität der Studien:

- All included studies were RCTs, which could be considered relatively high-quality. According to the standard scoring criteria, for these trials about non-metastatic esophageal cancer, one study scored 8 points and could be regarded as high-quality. While two studies scored 5 points and should be regarded as low-quality. The remaining two studies scored 7 points and should be regarded as moderate-quality. For the trials about metastatic esophageal cancer, one study scored 4 points and should be regarded as low-quality. The remaining four studies scored 6–7 points and should be regarded as moderate-quality. Most studies lost points because they failed to state the method of random sequence generation, or did not adopt blinding.

Studienergebnisse:

- Five RCTs reported localized esophageal cancer and other five RCTs reported metastatic esophageal cancer:
 - For these patients with localized esophageal cancer, CET could not significantly improve the response rate, overall survival and progression-free survival (PFS, 1– 5 years). But CET treatment might increase the incidences of diarrhea (OR = 2.07; CI = 1.01–4.25) and rash (OR = 16.91; CI = 3.20–89.42).
 - For other patients with metastatic esophageal cancer, the addition of CET significantly increased the response rate (OR = 3.34; CI = 1.90–5.88), disease control rate (OR = 2.92; CI = 1.49–5.71) and 2-year overall survival (OR = 2.78; CI = 1.20–6.46) compared with the control group. However, CET could not improve the 1-year overall survival and might make patients with metastatic esophageal cancer more susceptible to rash (OR = 5.50; CI = 2.14–14.14).
 - No significant differences in other adverse effects were found between the two groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present updated meta-analysis suggested that adding CET to multimodal therapy significantly improved response rate and disease control rate for patients with metastatic esophageal cancer instead of patients with localized esophageal cancer. CET might be a safe therapeutic choice, but CET failed to significantly improve the overall survival and PFS for patients with localized or metastatic esophageal cancer. Further studies may concentrate on the efficacy of CET in esophageal cancer patients with high-expressed EGFR.

Wang, T. et al., 2019 [17].

The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies.

Fragestellung

to investigate the advantages of taxane-based over FP chemotherapy, as well as discuss its drawbacks, in the treatment of EC.

Methodik

Population:

- Patients with esophageal cancer (EC)

Intervention/Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy (NACT), neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), or definitive chemoradiotherapy (dCRT)

Endpunkte:

- complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and grade 3/4 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase were searched for publications up to September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of cohort studies was assessed using the nine-star Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, while the Cochrane risk of bias tool was used for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 studies with a total of 3,912 patients

Charakteristika der Population:

- Among all the included studies, 17 analyzed the benefits of neoadjuvant taxane-based therapy (neoadjuvant chemotherapy, NACT: seven studies; neoadjuvant chemoradiotherapy, NACRT: 10 studies), 11 studies analyzed the clinical benefits of taxane-based dCRT, and three studies analyzed the benefits of both dCRT and NACRT in EC.
- Taxane-based regimens included taxane-based monotherapy (paclitaxel/docetaxel), two-drugs, or three-drugs therapy. The radiation doses for dCRT and NACRT ranged from 36–70 Gy and 36–69 Gy, respectively.

Qualität der Studien:

- The quality scores of included cohort studies ranged from 6–9, with a median score of 7. All these included studies had medium-to-high quality. No high risk of bias was found in any RCTs.

Studienergebnisse:

- Better long-term survival was found in patients who received taxane-based NACT (progression-free survival (PFS): pooled HR=0.58, P=0.0008; and overall survival (OS): pooled HR=0.50, P<0.00001) and dCRT (PFS: pooled HR=0.75, P<0.0001).
- In NACRT, taxane-based treatment and FP showed similar efficacy.
- In ESCC patients, taxane-based treatment showed better OS (NACT: pooled HR=0.57, P=0.02; NACRT: pooled HR=0.51, P=0.03; and dCRT: pooled HR=0.73, P<0.0001) than FP chemotherapy.

- Furthermore, taxane-based therapy also showed a better short-term response (complete response (CR), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), or pathologic complete response (pCR).
- However, taxane-based therapy was significantly correlated with a higher incidence of grade 3/4 leukopenia, neutropenia, and diarrhea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taxane-based regimens could produce better clinical response and outcomes, but are associated with increased toxicity (mainly leukopenia, neutropenia, and diarrhea) compared to FP regimens. EC patients who received NACT, dCRT, or those with an SCC benefit more from taxane-based therapy. In the future, more trials should be conducted, especially in SCC, to define the best niche for taxane-based regimens in the treatment of EC.

Ter Veer, E. et al., 2018 [16].

Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis .

Fragestellung

to investigate if continuation of trastuzumab beyond first-line therapy in combination with chemotherapy might be more effective compared to chemotherapy alone.

Methodik

Population:

- patients with pathologically proven adenocarcinoma of the esophagus, stomach or gastroesophageal junction after disease progression on first-line trastuzumab-based therapy

Intervention:

- second-line trastuzumab plus chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy-alone

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the meeting abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society for Medical Oncology (ESMO) up to June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- A modified version of the Newcastle Ottawa Scale for cohort studies was used to assess study quality. The quality of RCTs were scored using the Cochrane Risk of Bias tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four cohort studies and one RCT were included with n=200 patients who received second-line trastuzumab plus chemotherapy and n=183 who received chemotherapy-alone

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics and efficacy outcomes.

Study	Cohort	N	Median age (range)	Male (%)	PS ≥ 2 (%)	IHC 3+ (%)	Second-line backbone chemotherapy			Median OS (95% CI)	Median PFS (95% CI)	ORR n/N (%)
							Iri-based (%)	Tax-based (%)	Platinum-based (%)			
Narita 2017 [19]	Tmab + CT	26	62 (29–86)	21 (81)	2 (8)	21 (81)	4 (15)*	22 (85)*	1 (4)*	10.8 (NA)	4.0 (NA)	3/22 (14)
	CT-alone	20	64 (33–74)	14 (70)	2 (10)	12 (60)	7 (35)*	13 (65)*	0 (0)*	9.5 (NA)	2.3 (NA)	3/19 (16)
Li 2016 [20]	Tmab + CT	32	<65 y: 17 (55) [†] ≥65 y: 14 (45) [†]	22 (69)	3 (9)	19 (59)	5 (19)	15 (47)	12 (34)	10.5 (8.1–12.9)	3.1 (1.3–4.9)	3/32 (9)
	CT-alone	27	<65 y: 20 (74) [†] ≥65 y: 7 (26) [†]	24 (89)	6 (22)	16 (60)	5 (16)	13 (48)	9 (36)	6.5 (3.9–9.1)	2.0 (1.7–3.3)	1/27 (4)
Palle 2017 [21]	Tmab + CT	39	61 (17–80)	32 (82)	8 (20)	34 (87)	19 (49)**	12 (31)	8 (20)	12.6 (5.5–18.5)	4.4 (2.4–5.6)	6/39 (17)
	CT-alone	65	59 (34–80)	50 (77)	15 (23)	49 (75)	48 (74)**	11 (17)	6 (9)	6.1 (4.8–8.3)	2.3 (2.0–3.0)	3/65 (5)
Makiyama 2017 [17]	Tmab + CT	59	57 (25–83)	46 (78)	6 (10)	NA	NA	NA	NA	12.8 (9.0–16.5)	NA	NA
	CT-alone	26	59 (38–85)	23 (88)	1 (4)	NA	NA	NA	NA	7.9 (5.1–10.7)	NA	NA
Makiyama 2018 [12]	Tmab + CT	44	65 (50–89)	32 (73)	2 (4)	33 (76)	0 (0)	44 (100)	0 (0)	10.2 (7.9–12.8)	3.7 (2.8–4.5)	13/39 (33)
	CT-alone	45	67 (33–81)	39 (87)	2 (4)	34 (76)	0 (0)	45 (100)	0 (0)	9.9 (7.6–13.1)	3.2 (2.9–3.5)	12/38 (32)

95% CI: 95% confidence interval; CT: chemotherapy; IHC: immunohistochemistry; Iri: irinotecan; n: number of patients with a complete or partial response; N: sample size; NA: not available; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PS: performance status; Plat: platinum; Tax: taxane; Tmab: trastuzumab; y: years.

[†]Age was expressed as <65 or ≥65 years.

*All patients received irinotecan, taxane, and platinum as single agents.

**All patients received FOLFIRI (irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin).

Qualität der Studien:

- The quality of all three published cohort studies was rated as high, the quality of the cohort study reported as conference presentation was rated as moderate. In addition, the risk of bias of the RCT was rated as unclear.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis showed that trastuzumab plus chemotherapy did not prolonged OS [HR = 0.72, 95% confidence interval (95% CI): 0.47–1.08, p=.11].
- PFS was longer with trastuzumab plus chemotherapy compared to chemotherapy-alone (HR = 0.64, 95% CI = 0.45–0.91, p<.05).
- There was no significant difference in ORR between the trastuzumab plus chemotherapy-group and the chemotherapy-alone group (ORR = 19.1% versus ORR = 13.4%, p=.13) and no significant differences in grade 3/4 and grade 1/2 adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that patients who progressed on first-line trastuzumab-based therapy but of whom trastuzumab was continued in second-line and added to chemotherapy did not show longer OS or a higher ORR compared to patients receiving second-line chemotherapy-alone. However, PFS was prolonged and trastuzumab was not associated with additional safety concerns. In absence of available second-line HER2-targeted agents, a large prospective RCT should investigate if continuation of trastuzumab might be an attractive strategy, as this meta-analysis was mostly based on non-randomized studies and a RCT with a small sample size.

Ni, X. et al., 2020 [13].

The safety and efficacy of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in the treatment of previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis of prospective clinical trials.

Fragestellung

to assess the safety and efficacy of anti-PD-1/antiPD-L1 antibody for previously treated advanced GC/GEJC patients.

Methodik

Population:

- advanced GC/GEJC patients

Intervention/Komparator:

- anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse effects (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science and ClinicalTrials.gov were searched to obtain the relevant records with no language restrictions (last search, February 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies involving 1388 participants

Charakteristika der Population:

Table 1 The characteristics of included studies.

Study	Clinical Trials.gov, number	Phase	Study design	n	Treatment setting	Treatment line	ORR (%)	DCR (%)	≥ Grade 3 AEs (%)	Median OS (month)	12-month OS rate (%)
Muro, K. 2016 KEYNOTE-012	NCT01848834	Ib	Single-arm	39	Pembrolizumab 10 mg/kg Q2 W	First-line	22(8/39)	33.0	12.8(5/39)	11.4	42
Kang, Y.K. 2017 ONO-4584-12, ATTRACTION-2	NCT02267343	III	RCT	330	Nivolumab 3 mg/kg Q2 W	Third-line	11.2(30/268)	40.3	10.3(34/330)	5.3	26.2
				163	Placebo 3 mg/kg Q2 W	NA	NA	NA	4.3(7/163)	4.1	10.9
Wainberg, Z.A. 2017 KEYNOTE-059(cohort 3)	NCT02335411	II	Single-arm	31	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	First-line	26(8/31)	NA	22.5(7/31)	3.0	61.7
Chung, H.C. 2019 JAVELIN Solid Tumor	NCT01772004	I	Dose-escalation	150	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	First-line or second-line	6.67(10/150)	45.3	8.7(13/150)	2.2	NA
Fuchs, C.S. 2018 KEYNOTE-059 (cohort-1)	NCT02335411	II	Single-arm	259	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	Third-line	11.6(30/259)	27.0	17.7(46/259)	2.0	23.4
Janjigian, Y.Y. 2018 CheckMate-032	NCT01928394	I/II	Dose-escalation	59	Nivolumab 3 mg/kg Q2 W	Second-line	12(7/59)	32.0	16.9(10/59)	1.4	39
Shitara, K. 2018 KEYNOTE-061	NCT02370498	III	RCT	296	Pembrolizumab 200 mg Q3 W	Second-line	11.1(33/296)	20.7	14.2(42/296)	1.6	40

Table 1 (Continued)

Study	Clinical Trials.gov, number	Phase	Study design	n	Treatment setting	Treatment line	ORR (%)	DCR (%)	≥ Grade 3 AEs (%)	Median OS (month)	12-month OS rate (%)
				296	Paclitaxel 80 mg/m ² 1,8,15days of 4-weeks cycles	Second-line	12.5(37/296)	NA	32.4(96/296)	4.2	27
Doi, T. 2018 JAVELIN Solid Tumor JPN trial	NCT01943461	I	Single-arm	40	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	Third-line	4(4/40)	52.5	3(3/40)	9.1	31
Bang, Y.J. 2018 JAVELIN Gastric 300	NCT02625623	III	RCT	184	Avelumab 10 mg/kg Q2 W	Third-line	4(4/184)	22.2	17(17/184)	4.6	NA
				186	Paclitaxel 80 mg/m ² or irinotecan 150 mg/m ² 1,8,15days of 4-weeks cycles	Third-line	8(8/186)	44.1	56(56/186)	5	NA

n: number of patients; RCT: randomized controlled trials; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; AEs: adverse-effects; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NA: not available.

Qualität der Studien:

- overall risk of bias is on low-risk

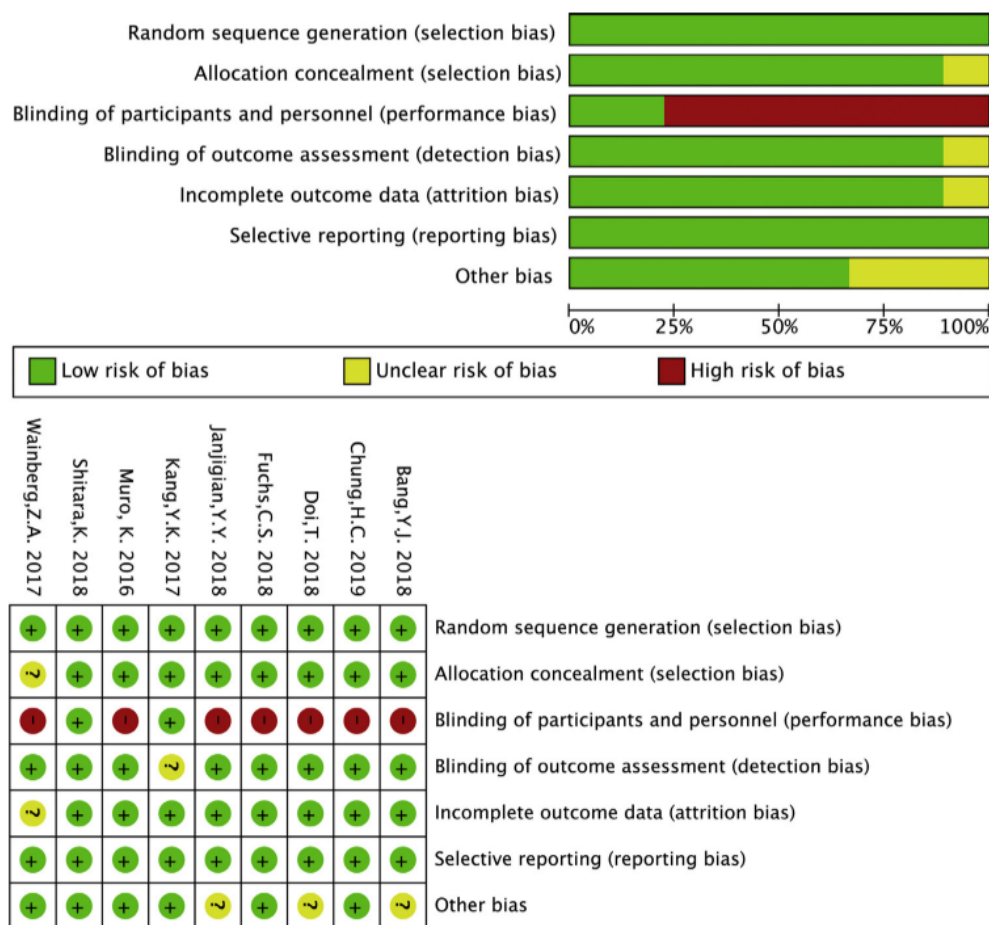


Figure 6 The risk of bias graph and the risk of bias summary.

Studienergebnisse:

- The pooled ORR, DCR, OS rate (6 month), PFS rate (6 month), OS rate (12 month) and PFS rate (12 month) were 10% (95% confidence interval [CI]: 6%—14%), 32% (95%CI: 25%—38%), 52% (95%CI: 44%—61%), 18% (95%CI: 13%—24%), 40% (95%CI: 31%—48%) and 8% (95%CI: 5%—10%), respectively.
- Grade ≥ 3 AEs rate was 12% (95% CI: 10%-15%). Programmed death ligand 1 (PD-L1) positive cases had higher rate of ORR (odds ratio [OR]: 3.75, 95%CI: 2.09—6.74, $P = 0.58$) compared with negative cases.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results indicated that anti-PD-1/anti-PDL1 antibody therapy has an effectual anti-tumor activity and controllable AEs in advanced GC/GEJC patients. Furthermore, overexpression of PD-L1 in advanced GC/GEJC patients had better ORR from anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2020 [1].

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

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

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: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

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

Recommendations

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 5-Fluorouracil (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, CI 95% 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/m² IV 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, CI 95% 0.59-0.85, p = 0.0002) and overall survival (13.8 months versus 11.1 months, HR 0.74, CI 95% 0.60-0.91, p = 0.0046).²⁸ 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, CI 95% 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 (CI 95% 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/m² IV), Leucovorin (300 mg/m² IV), and 5-Fluorouracil (500 mg/m² IV) are administered on days one, two, and three.

Stage IV (Second Line)

Combination Systemic Therapy

i. In patients with a preserved performance status, modest benefits have been achieved with second-line chemotherapy. For patients who are fit enough, combination systemic therapy is preferred.

Options include:

- a. Paclitaxel 80 mg/m² on days 1, 8, 15 every 4 weeks with Ramucirumab 8 mg/kg IV days 1, 15
 1. Compared to Paclitaxel alone, in patients with ECOG 0-1 the addition of Ramucirumab significantly improved overall survival (7.6 months *versus* 9.6 months, HR 0.807, CI_{95%} 0.678-0.962, *p* = 0.017)³⁰ [Level of evidence: I]
 2. Similar time to deterioration in performance status was reported in the paclitaxel arm and the paclitaxel plus ramucirumab arm (*p*=0.0941) according to QLQ-C30 scales. EQ-5D scores were comparable between treatment arms, stable during treatment, and worsened at discontinuation.^{25,31}
- b. FOLFIRI as above can be considered in the second line setting, after a fluoropyrimidine/platinum combination.²⁵
- c. A fluoropyrimidine/platinum combination such as FOLFOX or CAPOX can be considered in the second line setting after FOLFIRI.²⁵ While combinations like ECX, EOX, ECF or EOF have more direct evidence in this setting, it is reasonable to omit the anthracycline in the second line setting due to the added toxicities and lack of increased efficacy observed in the first line setting.^{19,25}

Single Agent Systemic Therapy:

- i. Paclitaxel 80 mg/m² IV on days one, eight, and fifteen every four weeks [Level of evidence: I]
 - a. Paclitaxel is equivalent to Irinotecan every 2 weeks³² in terms of median overall survival (8.4 months for Irinotecan *versus* 9.5 months for Paclitaxel, HR 1.132, CI_{95%} 0.86-1.49, *p* = 0.38); median progression-free survival (2.3 months for Irinotecan and 3.6 months for Paclitaxel, HR 1.14, CI_{95%} 0.88-1.49, *p* = 0.33); and overall response rate (13.6% for Irinotecan and 20.9% for Paclitaxel, *p* = 0.20). However, Paclitaxel confers less grade 3/4 neutropenia (28.7% *versus* 39.1%), anemia (21.3% *versus* 30.0%), anorexia (7.4% *versus* 17.3%), and fatigue (6.5% *versus* 12.7%).
- ii. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV every three weeks or 150mg/m² IV every two weeks [Level of evidence: I]
 - a. Irinotecan 250 to 350 mg/m² IV three weeks demonstrated a median overall survival of 4.0 months *versus* 2.4 months, (HR 0.48, CI_{95%} 0.25-0.92, *p* = 0.012) compared to best supportive care.³³
 - b. Irinotecan 150 mg/m² IV every two weeks (or Docetaxel) demonstrated a median overall survival of 5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, *p* = 0.007 compared to best supportive care.³⁴
- iii. Docetaxel 60 or 75 mg/m² IV every three weeks [Level of evidence: I]
 - a. Docetaxel 60 mg/m² IV every three weeks or Irinotecan improves overall survival when

compared with best supportive care (5.3 months *versus* 3.8 months, HR 0.657, CI_{95%} 0.485-0.891, $p = 0.007$).³⁴

b. Docetaxel 75 mg/m² IV every three weeks improves overall survival (5.2 months *versus* 3.6 months, HR 0.67, CI_{95%} 0.49-0.92, $p = 0.01$) and pain scores when compared with best supportive care.³⁵

iv. Ramucirumab 8mg/kg IV every 2 weeks [Level of evidence: I]

a. This improved overall survival when compared to best supportive care (5.2 *versus* 3.8 months, multivariable HR 0.774, CI_{95%} 0.605-0.991, $p = 0.042$) with no difference in quality of life scores at 6 weeks.³⁶ Patients enrolled in the study had an ECOG 0-1 and Ramucirumab was also associated with a delay to median time to deterioration of performance status. Ramucirumab is not currently funded for single agent use.

Stage IV (Third Line)

i. TAS-102 (Trifluridine/tipiracil) 35 mg/m² po twice daily on days 1-5 and days 8-12 every 28 days [Level of evidence: I]

ii. In patients with an ECOG 0-1 who had received 2 or more lines of systemic therapy, TAS-102 demonstrated an improvement in median overall survival to 5.7 months from 3.6 months, compared to placebo (HR 0.69, CI_{95%} 0.56-0.85, $p = 0.00029$, two-sided $p=0.00058$).³⁷

iii. Higher rates of grade 3 or higher were observed with TAS-102 in terms of neutropenia (n=114, 35=4%) and anemia (n=64, 19%), while with placebo abdominal pain (n=15, 9%) and general deterioration of physical health (n=15, 9%) were more common. No differences were seen in quality of life between patients treated with TAS-102 and placebo.

iv. TAS-102 is not currently funded, but has been approved by pCODR [[link](#)].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [10].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Zu insgesamt 22 Fragestellungen wurden im Rahmen der Aktualisierung 2017-2018 systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei Publikationen seit 2013. Die Suchen wurden in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche sowie in der Cochrane Library zwischen dem 24.07.2017 und dem 04.08.2017 durchgeführt.

LoE

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

GoR

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

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 Chemotherapie: Zweitlinientherapie

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	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.

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	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.

Stellenwert der "Targeted Therapy"

9.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	Aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin).	
	Leitlinienadaptation S3-Leitlinie 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 Übergangs.

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].

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>).

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Registernummer 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49(04):461-531.

[53] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-1472.

[111] Lerut T, Stordeur S, Verleye L, Vlayen J. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer – update 2012.

[127] Network, S.I.G. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. 2006.

[228] Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, 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):687-97.

[316] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011;49(4):461-531.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015;18:550-563.

[498] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.

[499] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-267.

[500] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):1996-2004.

[501] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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* 2006;24(31):4991-4997.

[502] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1547-1553.

[503] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, 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* 2008;26(9):1435-1442.

[504] Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-673.

[505] Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. 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 oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20(9):1529-1534.

[506] Lutz MP, Wilke H, Wagener DJT, Vanhoefer U, Jeziorski K, Hegewisch-Becker S, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007;25(18):2580-2585.

- [507] Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882-1887.
- [508] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2011.
- [509] Xiang XJ, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, Feng M, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2012;58(1):1-7.
- [510] Catalano V, Bissonni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer* 2013;16(3):411-419.
- [511] Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, 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* 2013;49(4):835-842.
- [512] Hall PS, Lord SR, Collinson M, Marshall H, Jones M, Lowe C, et al. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *Br J Cancer* 2017;116(4):472-478.
- [513] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2705-2714.
- [514] NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. National Comprehensive Cancer Network. 1999.
- [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.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2018 [9].

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;
- 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: 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
O	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

Informationen zu Mikrosatelliten-Instabilität:

13.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Bei Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität kann nach Ausschöpfung zugelassener Therapien eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erwogen werden.	
	Starker Konsens (100%), 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

13.15.	Konsensbasiertes Statement	Modifiziert 2019
EK	Der Stellenwert einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei unselektierten Patienten unklar.	
	Konsens (93%), 4 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten (siehe Leitlinienreport)	

Hintergrund

In der Therapie des Magenkarzinoms befinden sich derzeit zahlreiche ImmunCheckpoint-Inhibitoren, so z.B. Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) gegen PD-L1 Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab, in klinischer Erprobung.

(...) Status bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität bzw. defizientem Mismatch-repairSystem („MSI high“- bzw. „dMMR“-Status)

Im Mai 2017 hat die U.S. Food and Drug Administration Pembrolizumab zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten mit irresektablen oder metastasierten Tumoren mit MSI-high-Status, bzw. defizientem Mismatch-repair-System, wenn keine sonstige sinnvolle („satisfactory“) Therapiealternative besteht. Diese Zulassung gründet sich auf einer Studie beim kolorektalen Karzinom, die unter einer Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, und Irinotecan progredient waren, sowie auf die Daten aus fünf weiteren, einarmigen, unkontrollierten Multikohorten-Studien, in die 90 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 59 Patienten mit insgesamt 14 weiteren Tumorentitäten eingeschlossen waren [376, 739, 740]. In der Kohorte 1 der KEYNOTE-059 Studie [729], bei Patienten mit gastroösophagealem Adenokarzinom in der Dritt- und Viertliniensituation und Therapie mit Pembrolizumab, wurde über 7 Patienten mit MSIhigh Status berichtet (7 von 174 hierfür getestet =4%). Von diesen hatten 57% ein objektives Ansprechen (davon 14% CR), im Vergleich dazu betrugen die Ansprechraten (wie oben erwähnt) bei PD-L1 Positivität 15,5 (bzw. bei Negativität 6,4). Die Krankheitskontrollrate bei MSI-high betrug 71,4%. Dies bestätigt die hohe Immunogenität von MSI-high-Tumoren und den besonderen Nutzen von CheckpointInhibitoren bei diesen Patienten. (...)

(...) Fazit: Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in verschiedenen Studien bei ösophagogastralen Adenokarzinomen untersucht und zeigen bei einer Subgruppe von Patienten eine deutliche Aktivität. Bislang lässt sich mit prädiktiven Biomarkern diese Subgruppe nur ungenügend definieren. Patienten mit MSI-high-Status scheinen jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung anzusprechen. (...)

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%)	

Zweitlinientherapie

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vortherapie richten.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%)	

12.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad B	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%) – 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

Tabelle 20: Randomisierte Phase III-Studien zur Zweitlinien-Therapie des Magenkarzinoms

Autor	Patienten N=	Vergleichsarme	Medianes Überleben	Hazard Ratio
Thuss-Patience [659]	40	Irinotecan vs. BSC	4,0 Monate 2,4 Monate p=0,012	0,48
Kang [694]	202	Irinotecan /Docetaxel vs. BSC	5,3 Monate 3,8 Monate p=0,007	0,657
Ford [696]	168	Docetaxel vs. BSC	5,2 Monate 3,6 Monate p=0,001	0,67
Hironaka [697]	223	Paclitaxel vs. Irinotecan	9,5 Monate 8,4 Monate p=0,38	-
Fuchs [698]	355	Ramucirumab vs. Placebo (2:1)	5,2 Monate 3,8 Monate p=0,047	0,776
Wilke [699]	665	Paclitaxel + Ramucirumab vs. Paclitaxel + Placebo (2:1)	9,6 Monate 7,4 Monate p=0,017	0,807

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [12].

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,

- 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:

- 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

Second-line palliative chemotherapy

9.3.8 Recommendations

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.

9.3.6 Evidence statements

9.3.6.1 Overall survival

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.

9.3.6.2 Progression free survival

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

9.3.6.3 Nausea (grade 3 or greater)

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.

9.3.6.4 Neutropaenic sepsis (grade 3 or greater)

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.

9.3.6.5 Neutropaenia (grade 3 or greater)

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

9.3.6.6 Diarrhoea (grade 3 or greater)

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.

9.3.6.7 Treatment related mortality

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.

9.3.7 Evidence to recommendations

9.3.7.1 Relative value placed on the outcomes considered

The most important outcomes considered for this topic were treatment related morbidity and mortality, health-related quality of life and overall survival. Overall survival and health-related quality of life were considered to be important because achieving improvements in these outcomes is the main aim of treatment in this patient group. Treatment related morbidity and mortality are important as chemotherapy is known to have detrimental side-effects.

Taken together, the outcomes characterise the key trade-off between interventions in this patient group. There is the potential for benefits in terms of improved survival and quality of life but this must be weighed against the harms in terms of treatment-related mortality and morbidity and an associated decrease in quality of life.

9.3.7.2 Quality of the evidence

Network meta-analyses (NMA) provided moderate quality evidence that second line chemotherapy improves overall survival compared to best supportive care but low quality evidence about treatment related morbidity and mortality. Second line chemotherapy was associated with an increased risk of neutropaenia compared to best supportive care, but the evidence about nausea, neutropaenic sepsis, diarrhoea and treatment related mortality was uncertain, largely due to low event rates. The group thought here was insufficient evidence to recommend a specific chemotherapy regimen and instead made a general recommendation about second line chemotherapy.

9.3.7.3 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.

9.3.7.4 Consideration of economic benefits and harms

Two relevant studies were identified in a literature review of published cost-effectiveness analyses on this topic; Lam et al. 2016 and Meads et al. 2015. The analysis by Lam et al. 2016 suggests that chemotherapy may be a cost-effective alternative to palliative care. However the analysis was only partially applicable to the decision problem in the UK setting as they were based on the health care perspective of the United States. The analysis by Meads et al. 2015 suggests that docetaxel is not a cost-effective addition to active symptom control when considering the typical threshold of £20,000 per QALY. If the treatment was deemed to meet the end of life criteria, then the addition of docetaxel may be considered cost-effective at an increased threshold of £50,000 per QALY. However, some potentially serious limitations were identified in the analysis (including uncertainty around some of the cost estimates). Overall, the analyses indicate that chemotherapy may be cost-effective in this setting but further research is required before drawing decisive conclusions.

The economic implications of this topic were thought to be negligible as the recommendations largely reflect current clinical practice. The recommendations suggest an emphasis on patient discussion, for which there would be an associated cost. However, the committee anticipate that such discussions should already be taking place in practice and so no additional cost is expected in terms of consultation time.

If there are centres where practice is not currently in line with the recommendations then there could be increased costs associated with the use of chemotherapy (and managing the associated side effects). However, the use of chemotherapy would be expected to be cost-effective as the benefits in terms of overall and disease-free survival would be expected to translate into QALY gains.

9.3.7.5 Other considerations

The Committee were aware of the NICE technology appraisal covering ramucirumab, and since there were already NICE recommendations for ramucirumab, it was excluded from consideration in the evidence review.

9.3.7.6 Key conclusions

The Committee agreed that second line chemotherapy could be a useful treatment modality for some patients and so it should be considered. It was also thought important to make it clear that the potential risks and benefits of the treatment should be discussed with the patient to allow an informed decision to be made. This approach should help to ensure that an individualised treatment approach is taken. As this is an area where further research into emerging treatments is being considered it was also thought important to consider entry into clinical trials as an alternative to second line chemotherapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	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]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR

	(study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) 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]))))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR "Stomach Neoplasms"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6
8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Chan WL, Yuen KK, Siu SW, Lam KO, Kwong DL.** Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced/metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:68-81.
3. **Chen C, Zhang F, Zhou N, Gu YM, Zhang YT, He YD, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019;8(5):e1581547.
4. **Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K.** Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:27-45.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4245/2020-04-02_AM-RL-XII_TrifluridinTipiracil_D-493_BAnz.pdf.
6. **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. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
7. **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: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.
8. **Huang ZH, Ma XW, Zhang J, Li X, Lai NL, Zhang SX.** Cetuximab for esophageal cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2018;18(1):1170.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus;

- S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
11. **Li B, Chen L, Luo HL, Yi FM, Wei YP, Zhang WX.** Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2019;7(5):600-615.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
 13. **Ni X, Xing Y, Sun X, Suo J.** The safety and efficacy of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in the treatment of previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(2):211-222.
 14. **Pan WT, Zhou SN, Pan MX, Luo QY, Zhang L, Yang DJ, et al.** Role of systemic treatment for advanced/metastatic gastric carcinoma in the third-line setting: a bayesian network analysis. *Front Oncol* 2020;10:513.
 15. **Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al.** Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):5319.
 16. **Ter Veer E, van den Ende T, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM.** Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol* 2018;57(12):1599-1604.
 17. **Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, et al.** The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:539-553.
 18. **Zhang D, Wu JR, Duan XJ, Wang KH, Zhao Y, Ni MW, et al.** A bayesian network meta-analysis for identifying the optimal taxane-based chemotherapy regimens for treating gastric cancer. *Front Pharmacol* 2019;10:717.
 19. **Zheng T, Jin J, Zhang Y, Zhou L.** Efficacy and safety of paclitaxel with or without targeted therapy as second-line therapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(25):e20734.
 20. **Zheng Z, Guo Y, Zou CP.** Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(7):e18332.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-071

Kontaktdaten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

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

Zusammenfassung

Unsere Stellungnahme fokussiert auf Patient*innen mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen).

Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei Patient*innen mit einem HER2-überexprimierenden Adenokarzinom wird der Chemotherapie-Standard in der Erstlinie mit Trastuzumab kombiniert.

In weiteren Therapieleitlinien gibt es keinen eigenen Standard für HER2+ Adenokarzinome.

Standard bei Patient*innen, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab erhalten haben, ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von (alphabetische Reihenfolge): Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel, Ramucirumab und Trifluridin/Tipiracil, ggf. auch einer Wiederholung der Erstlinientherapie.

Kontakt Daten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Fragestellung

Wir beschränken uns in dieser Stellungnahme auf Patient*innen mit einem nicht kurativ behandelbarem, HER2+ Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen). Andere, sehr seltene Formen von „Krebs des gastroösophagealen Übergangs“ sind nicht eingeschlossen. Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

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 Patient*innen 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. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie sind [2]:

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens - Zweitlinientherapie [2]

12.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden. Das zu wählende Behandlungsschema soll sich nach der jeweiligen Vorthherapie richten.	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%)	
12.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad B	Eine Zweitlinientherapie sollte Irinotecan*, Docetaxel*, Paclitaxel*, Ramucirumab oder Paclitaxel mit Ramucirumab beinhalten, wobei der Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. * = off-Label Use	
Level of Evidence 1a	DeNovo [659, 660, 694, 696-700]	
	Starker Konsens (100%) – 7 Enthaltungen wegen Interessenkonflikten	

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

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

Kontaktaten

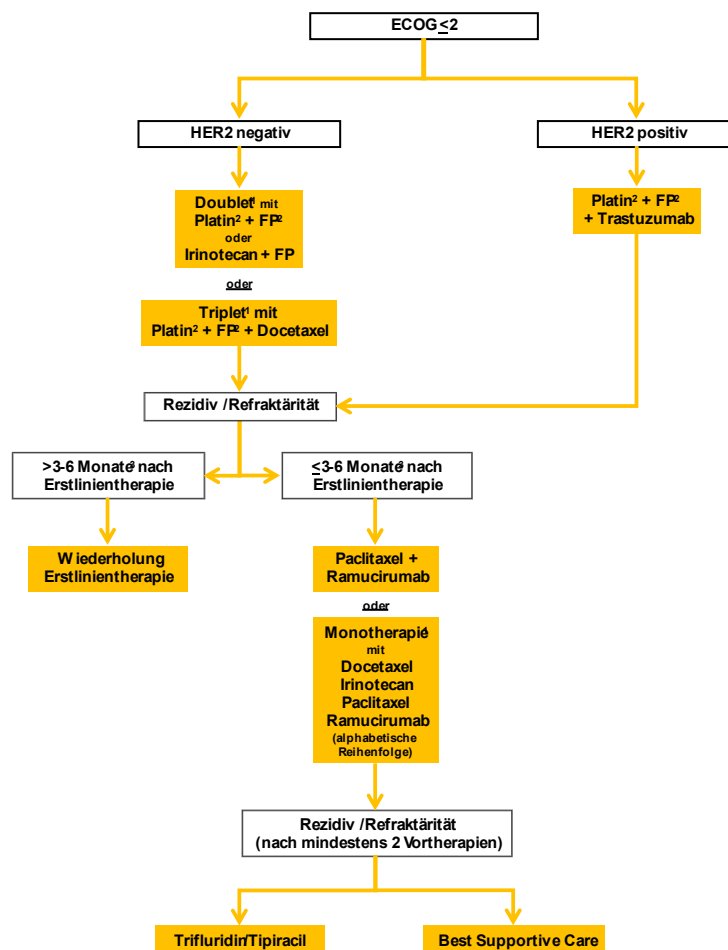
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [* im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes]



Kontaktdaten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Bei Patient*innen mit adäquatem Allgemeinzustand (in den Studien definiert als ECOG Performance Status 0-1 oder 0-2) führt eine Zweitlinientherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, besserer Symptomkontrolle und einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeinzustand und Lebensqualität [4]. Die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen umfassen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, jeweils als Monotherapie [5-8]. Die in einer Metaanalyse aggregierte Evidenz dieser Studien bestätigt die signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,63) [9]. Eine randomisierte Phase-3-Studie zeigte dabei einen ähnlich großen Nutzen von Irinotecan im Vergleich zu Paclitaxel [5].

Der gegen VEGFR-2 gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab bewirkte als Monotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Placebo, in der zweiten Behandlungslinie nach Platin und einem Fluoropyrimidin (medianes Überleben 5,2 Monate versus 3,8 Monate, HR 0,776, 95% KI 0,603–0,998; $p=0,047$) [10]. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinientherapie wirksamer als Paclitaxel und Placebo (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807 (95% CI 0,678–0,962; $p=0,017$) [11].

Als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit neuen Medikamenten kann bei Patient*innen, die eine Progression nach mehr als 3 Monaten nach Ende einer Erstlinientherapie zeigen, eine Reexposition mit der gleichen Medikamentenkombination durchgeführt werden [12].

Die Keynote-061-Studie, die eine Immuncheckpoint-Blockade (Pembrolizumab) in der zweiten Therapielinie mit einer Standardchemotherapie (Paclitaxel) verglich, zeigte keine Überlegenheit für die Immuncheckpoint-Blockade [12]. In einer Subgruppenanalyse bei Patient*innen mit einem PD-L1 „Combined Positivity Score“ (CPS) von ≥ 1 zeigte sich keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, oder des Gesamtüberlebens (HR 0,82; einseitig $p=0,0421$). Zu erwähnen ist allerdings die bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab (therapieassoziierte Toxizitäten Grad ≥ 3 15% vs 35%).

Eine europäische Zulassung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Magenkarzinom liegt weiterhin nicht vor. Immuncheckpoint-Inhibitoren können deshalb nach aktuellem regulatorischem Stand außerhalb von klinischen Studien in der Zweitlinientherapie nicht zum Einsatz kommen.

Kontakt Daten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [** im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]

Der Wert einer Anti-HER2-Therapie ist in dieser Behandlungssituation bisher nicht belegt, und wird nicht empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes*]“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. 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/032-009L_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 März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al.: Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized

Kontaktdaten Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [<i>* im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes</i>]
Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. J Clin Oncol 30:1513-1518, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.39.4585 5. Hironaka S, Ueda S, Yasui H 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 31:4438-4444, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805 6. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al.: Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:78-86, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70549-7 7. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D 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 47:2306-2314, 2011. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002 8. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M et al.: Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. Lancet Oncol 15:886-893, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70025-7 9. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A et al.: Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. Br J Cancer 114:381-387, 2016. DOI:10.1038/bjc.2015.452 10. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ 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 383:31-39, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5 11. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E 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 15:1224-1235, 2014.

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit Trastuzumab* erhalten haben [<i>* im Sinne eines Trastuzumab-haltigen Therapieregimes</i>]
DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6 12. Okines AF, Asghar U, Cunningham D et al.: Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. Oncology 79:150-158, 2010. DOI:10.1159/000322114

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-066

Kontaktdaten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

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

Zusammenfassung

Unsere Stellungnahme bezieht sich auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen).

Standard in der systemischen Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und einem Platinanalogon (Cisplatin oder Oxaliplatin). Bei Patienten mit einem HER2-überexprimierenden Adenokarzinom wird der Chemotherapie-Standard in der Erstlinie mit Trastuzumab kombiniert.

In weiteren Therapieleitlinien gibt es keinen eigenen Standard für HER2+ Adenokarzinome.

Standard bei Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden, ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil.

Kontakt Daten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

Fragestellung

Wir beziehen uns in dieser Stellungnahme auf Patienten mit einem nicht kurativ behandelbarem, HER2+ Adenokarzinom des oberen Gastrointestinaltrakts (gastroösophagealer Übergang, Magen). Andere, sehr seltene Formen von „Krebs des gastroösophagealen Übergangs“ sind nicht eingeschlossen. Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

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 Patienten 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. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Die aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie zur Therapie von HER2+ Adenokarzinomen sind [2]:

Kontaktdaten

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden

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%)	
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	

Eigene, evidenzbasierte Empfehlungen ab der Drittlinientherapie gibt es in der S3 Leitlinie nicht.

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

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

Kontaktaten

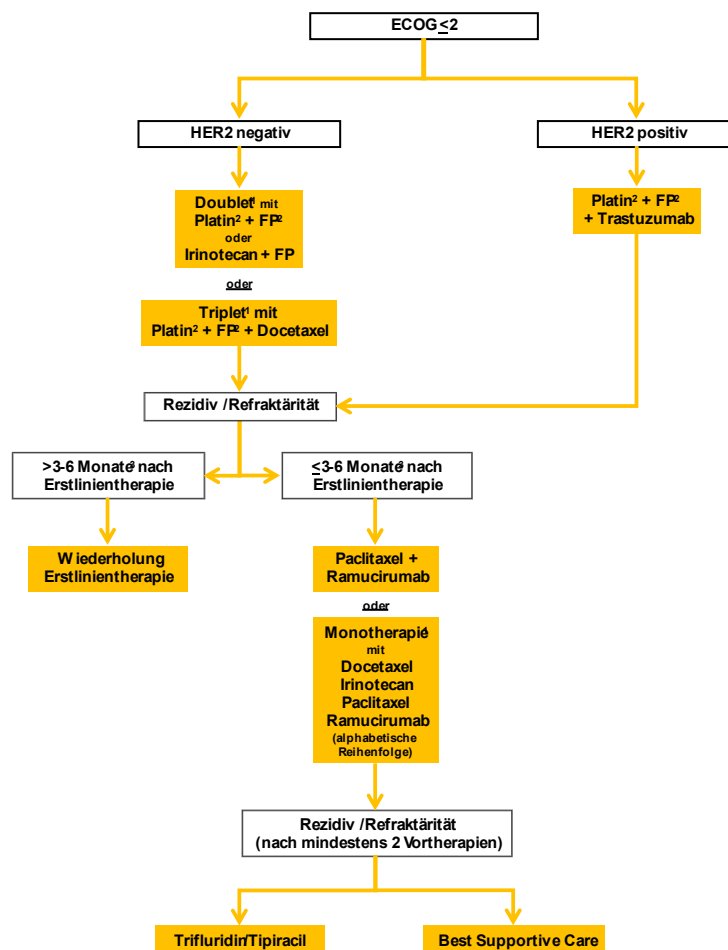
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

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

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden



Kontaktdaten Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden
Magenkarzinome haben eine starke molekulare Diversität und oftmals auch eine hohe intratumorale Heterogenität. Bei einigen Magenkarzinomen sind relevante genetische oder epigenetische Treiber der Tumorphagenese bekannt. Bei HER2-positiven Karzinomen, welche 10%-15% der Gesamtfälle darstellen, hat in der Phase III ToGA-Studie die Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der Responderate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bewirkt (medianes Überleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74, (95% KI 0,60 – 0,91); $p = 0,0048$) [4]. Der durch Trastuzumab bewirkte Prognosezuwachs war besonders ausgeprägt, wenn HER-2 positive Subgruppen entsprechend Immunhistochemie (IHC) 2+/Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-positiv oder IHC 3+ definiert wurden. Bei diesen Patient*innen war das Gesamtüberleben von median 11,8 Monaten mit alleiniger Chemotherapie auf 16,0 Monate mit Trastuzumab verlängert (HR 0,65 (95% KI 0,51–0,83). Entsprechend der ToGA Studie wurde Trastuzumab in Europa zur Behandlung von Patient*innen mit HER-2 positiven Magenkarzinomen (IHC3+ oder 2+/FISH-positiv) in Kombination mit Capecitabin oder 5-FU und Cisplatin zugelassen. Dieses Schema stellt den empfohlenen Behandlungsstandard dar. Mittlerweile gibt es moderate wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven Phase 2 und retrospektiven Fallkontrollstudien, dass Trastuzumab auch in Kombination mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie wirksam ist, so dass diese Kombination ebenfalls empfohlen werden kann [5, 6, 7]. Systemische Therapie – mindestens 2 Vortherapien einschl. einer Anti-HER2-Therapie Bei rezidivierter, refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei Vortherapien richtet sich die patientenindividuelle Therapie nach dem Allgemeinzustand der Patient*innen, der Komorbidität, den Erfahrungen mit der bisherigen Therapie und dem Therapiewunsch. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) wurde in einer 2:1 randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III Studie bei 507 Patient*innen mit einem ECOG Performancestatus 0 oder 1 und mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien und radiologischer Tumorprogression untersucht. Trifluridin/Tipiracil verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (HR 0,69; $p < 0.001$) und wurde zufriedenstellend toleriert:

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden
Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo-Gruppe auf. Die häufigsten Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (n=114 [34%]) und Anämie (n=64 [19%]) in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe sowie abdominelle Schmerzen (n=15 [9%]) und Verschlechterung des Allgemeinzustands (n=15 [9%]) in der Placebo Gruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 143 (43%) Patient*innen in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe und bei 70 (42%) in der Placebo Gruppe berichtet [8]. Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) steht als zugelassene Standardtherapieoption nach mindestens zwei systemischen Therapieregimen zur Verfügung. Eine weitere Option ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, basierend auf den Daten von Phase-II- und Phase-III-Studien [9-13]. Hierbei handelt es sich um einen Off-Label-Use. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten. <u>Referenzen</u> 1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30. 2. 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_

Kontakt Daten Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden
2019-12.pdf 3. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html 4. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A 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. The Lancet 376:687-697, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X 5. Gong J, Liu T, Fan Q et al.: Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. BMC Cancer 16:68, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2092-9 6. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. Eur J Cancer 51:482-488, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015 7. Soularue É, Cohen R, Tournigand C et al. for GERCOR: Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. Bull Cancer 102:324-331, 2015. DOI:10.1016/j.bulcan.2014.08.001 8. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30739-3. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3 9. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E et al.: Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol 10:2052-2060, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy264 10. Fuchs CS, Doi T, Woo-Jun Jang R et al.: KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. J

Kontaktdaten				
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe				
Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)				
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)				
Indikation gemäß Beratungsantrag				
Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinoms des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden				
Clin	Oncol.	2017;35(suppl;	abstr	4003).
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4003				
11. Kang Y-K, Satoh T, Ryu M-H, et al: Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 2. Presented January 19, 2017. http://www.ascopost.com/issues/february-10-2017/nivolumab-as-salvage-improves-overall-survival-in-gastric-cancer/				
12. Kim St, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. Nat Med. 9:1449-1458, 2018. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z Epub 2018 Jul 16				
13. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1				