



**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: 2025-B-161 Toripalimab

Stand: August 2025

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

Toripalimab

[inoperables fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Radio(chemo)therapie

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

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

- Tislelizumab: Beschluss vom 18.6.2025
- Nivolumab: Beschlüsse vom 20.10.2022
- Pembrolizumab: Beschluss vom 05.05.2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Toripalimab L01FF13 Loqtorzi	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin ¹ L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)</u>

¹ Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01FF01 Opdivo	<p>Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.</p> <p>Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.</p>
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p>Keytruda ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.</p>
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	<p>Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-161 (Beratung nach § 35a SGB V)
Toripalimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen.....	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESCC	Esophageal squamous cell carcinoma
irAEs	Immune-related adverse event
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRAEs	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related mortality
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 16.06.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 5493 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein relevanter Cochrane Review identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Jin Z et al., 2023 [2].

PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD-L1 expression level

Fragestellung

to study the clinical efficacy and toxicity of immunochemotherapy based on PD-1/PD-L1 compared with chemotherapy alone in the treatment of advanced ESCC, focusing on analyzing the influence of PD-L1 expression level.

Methodik

Population:

- Patients with advanced ESCC

Intervention:

- chemotherapy combined with immunotherapy based on PD-1/PD-L1

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS)
- Objective response rate (ORR), disease control Rate (DCR)
- Safety (treatment-related adverse event (TRAEs), immune-related adverse event (irAEs), treatment-related mortality (TRM))

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Web of Science, and EMBASE

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Specific data of five randomized controlled trials.

Study	Year	Histology	ICI	N1	N2	OS		PFS		TRAE	irAE	TRD
						HR	95% CI	HR	95% CI			
KEYNOTE-590	2021	ESCC	PEMBRO	274	274	0.72	0.60–0.88	0.65	0.54–0.78	364 versus 360	95 versus 43	9 versus 5
KEYNOTE-590	2021	EAC	PEMBRO	99	102	0.74	0.54–1.02	0.63	0.46–0.87			
ESCORT-1st	2021	ESCC	CAMRE	298	298	0.70	0.56–0.88	0.56	0.46–0.68	296 versus 288	252 versus 98	9 versus 11
CheckMate-648	2022	ESCC	NIVO	321	324	0.74	0.58–0.96	0.81	0.64–1.04	297 versus 275	-	5 versus 6
ORIENT-15	2022	ESCC	SINTI	327	332	0.63	0.51–0.78	0.56	0.46–0.68	321 versus 326	155 versus 81	9 versus 6
JUPITER-06	2022	ESCC	TORIPA	257	257	0.58	0.43–0.78	0.58	0.46–0.74	183 versus 158	95 versus 68	1 versus 2

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; CAMRE, camrelizumab; EAC, esophageal adenocarcinoma; ESCC, esophageal squamous cell carcinomas; HR, hazard ratio; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; N1, the number of immunochemotherapy patients; N2: the number of chemotherapy patients; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PEMBRO, pembrolizumab; PFS: progression-free survival; SINTI, sintilimab; TORIPA, toripalimab; TRAE, treatment-related adverse event; TRD, treatment-related death.

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was assessed according to the Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions, and all the studies were of high quality

1 Supplementary Table 1. Risk of Bias Assessment: Based on the Cochrane Handbook.

Study	random sequence generation	allocation hiding	blindness of participants and personnel	blindness of result evaluations	incomplete result data	selective result reporting*	other sources of bias
KEYNOTE-590	+	+	+	+	+	?	+
CheckMate-649	+	+	?	+	+	?	+
ESCORT-1st	+	+	+	+	+	?	+
CheckMate-648	+	+	?	+	+	?	+
ORIENT-15	+	+	+	+	+	+	+
JUPITER-06	+	+	+	+	+	?	+

2 *Reporting bias due to selective reporting of results. The ORIENT-15 trial reported all our

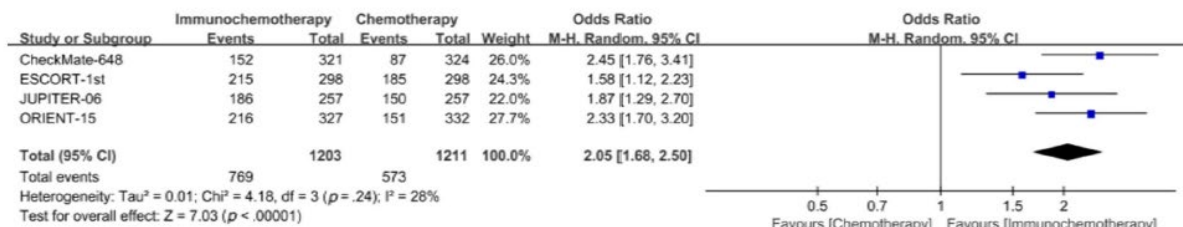
3 endpoints and was assessed as low risk according to the Cochrane Handbook.

Studienergebnisse:

- Overall, the ORR was significantly higher in patients who received immunochemotherapy than in patients who received chemotherapy alone. Meta-analysis showed that the ORR was 2.05 times higher in the combination group than in the chemotherapy alone group (odds ratio (OR) = 2.05, 95% CI 1.68–2.50) (Figure 1A). Heterogeneity test $I^2 = 28\%$, $p = .24$, indicating no significant heterogeneity between studies.
- Disease control rates were significantly higher in the immunochemotherapy group than in the chemotherapy group alone, 1.54 times higher (OR = 1.54, 95% CI 1.22–1.95) (Figure 1B). Similarly, according to the results of heterogeneity test, there was no significant heterogeneity between studies ($I^2 = 0$, $p = .80$).
- All of the included clinical trials showed higher long-term survival rates with immunochemotherapy in advanced ESCC patients compared with chemotherapy alone, when PD-L1 expression levels were not differentiated. The meta-analysis showed that immunochemotherapy reduced the overall risk of death by 32% and the risk of disease progression or death by 38% in advanced ESCC patients compared with chemotherapy (OS: HR = 0.68, 95% CI 0.61–0.75; PFS: HR = 0.62, 95% CI 0.55–0.70, respectively) (Figure 2A,B). There was no significant heterogeneity was found between studies comparing OS and PFS ($I^2 = 0$, $p = .67$; $I^2 = 43\%$, $p = .14$, respectively).

- Safety: All clinical trials showed the incidence of the TRAEs and TRM. In addition, KEYNOTE-590 trial presented the incidence of the TRAEs and TRM for EAC and ESCC, which was included in the meta-analysis considering that adverse events were mostly multiorgan systemic. Compared with the chemotherapy group, the incidence of any grade or \geq grade 3 TRAEs in the immunochemotherapy group was higher (OR = 1.74, 95% CI 1.32-2.29; OR = 1.32, 95% CI 1.00-1.75, respectively) (Figure S2A,B). In addition, the incidence of serious TRAEs, any grade irAEs, and \geq grade 3 irAEs was reported in four studies respectively, and the incidence of immunochemotherapy group was significantly higher than that of chemotherapy group (OR = 1.65, 1.29-2.09; OR = 3.39, 95% CI 1.56-7.36; OR = 3.16, 95% CI 2.05- 4.89, respectively) (Figure S2C-E). Although patients in the immunochemotherapy group were more likely to develop TRAEs, there was no significant difference in TRM between the two groups (OR = 1.11, 95% CI 0.67-1.83) (Figure S2F).
- 3.4 | Stratified according to TPS: Subgroup analysis with TPS = 1% as cutoff value, whether TPS \geq 1% or TPS <1%, showed that the OS (TPS \geq 1%: HR = 0.62, 95% CI 0.52–0.75; TPS <1%: HR = 0.65, 95% CI 0.46–0.93, respectively) (Figure 5A,B) and PFS (TPS \geq 1%: HR = 0.57, 95% CI 0.48–0.68; TPS <1%: HR = 0.56, 95% CI 0.46–0.69, respectively) (Figure 5C,D) of patients in the immunochemotherapy group were better than those in the chemotherapy group.
- 3.5 | Stratified according to CPS: Subgroup analysis with CPS = 10 as cutoff value, whether CPS \geq 10 or CPS <10, showed that the OS (CPS \geq 10: HR = 0.61, 95% CI 0.51- 0.73; CPS <10: HR = 0.62, 95% CI 0.48-0.80, respectively) (Figure 6A,B) and PFS (CPS \geq 10: HR = 0.60, 95% CI 0.49-0.74; CPS < 10: HR = 0.54, 95% CI 0.44-0.68, respectively) (Figure 6C,D) of patients in the immunochemotherapy group were better than those in the chemotherapy group.

(A)



(B)

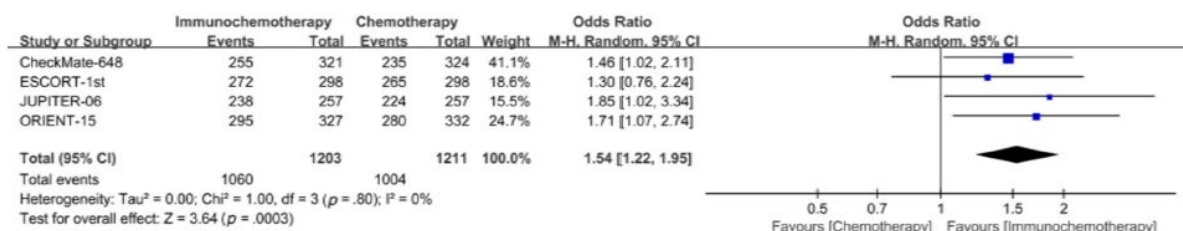
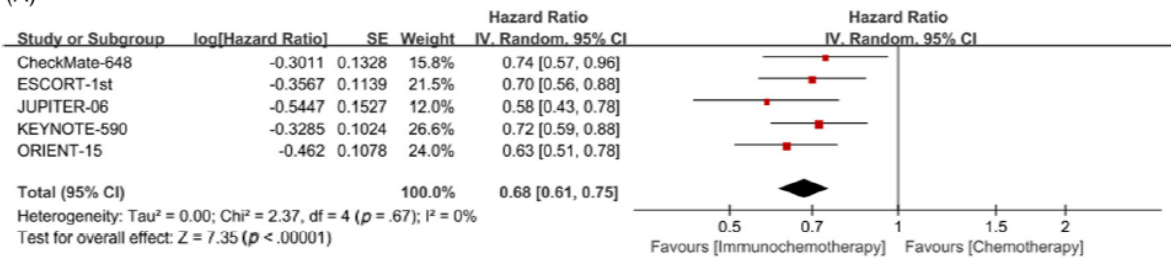


FIGURE 1 Forest plot of objective response rate (ORR) (A) and disease control rate (DCR) (B) comparison between immunochemotherapy and chemotherapy.

(A)



(B)

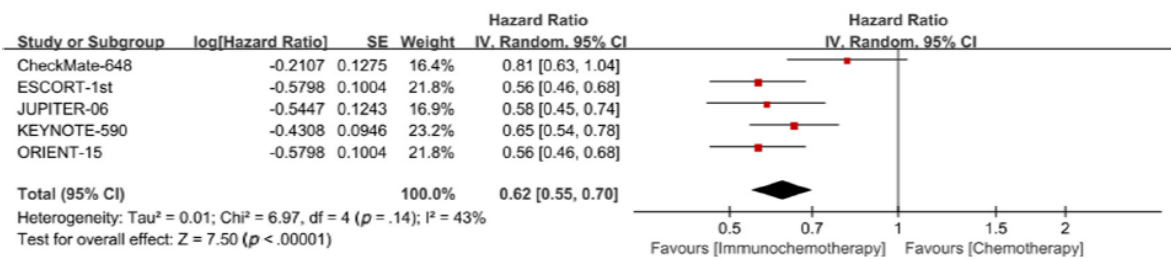
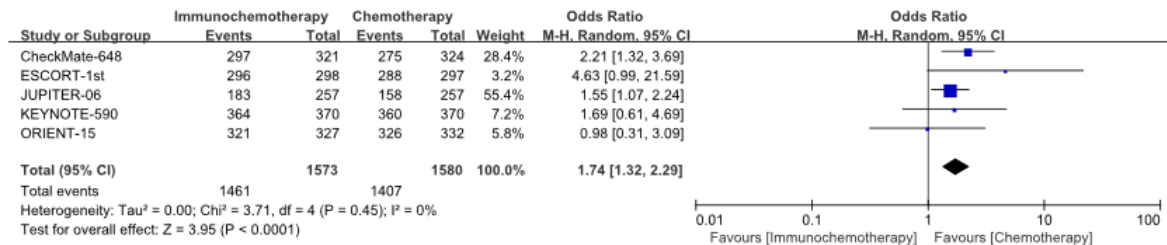


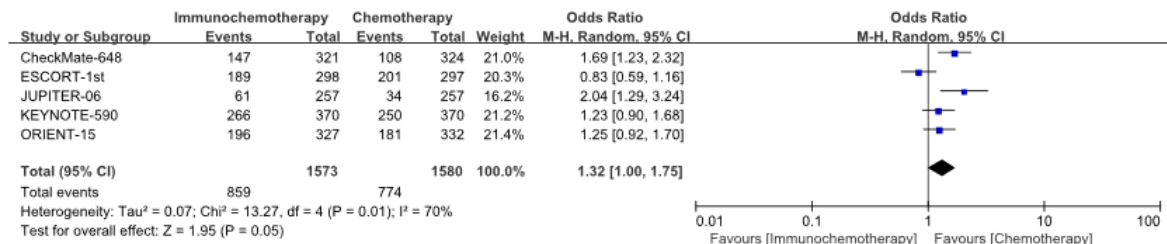
FIGURE 2 Forest plot of overall survival (OS) (A) and progression-free survival (PFS) (B) comparison between immunochemotherapy and chemotherapy, when PD-L1 expression levels were not differentiated.

Supplementary Figure 2. Forest plot of safety comparison between immunochemotherapy and chemotherapy. (A) Any grade TRAEs; (B) ≥ 3 grade TRAEs; (C) serious TRAEs; (D) Any grade irAEs; (E) ≥ 3 grade irAEs; (F) TRM.

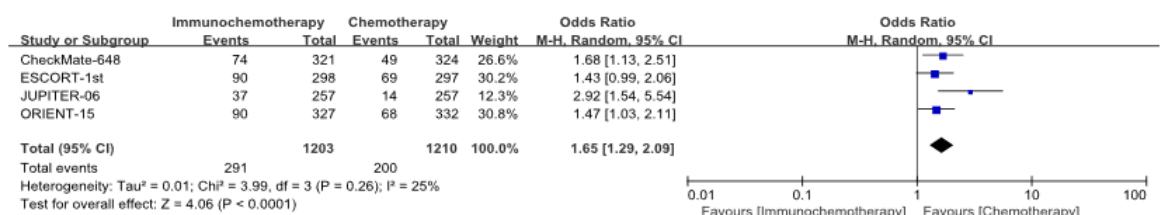
(A)



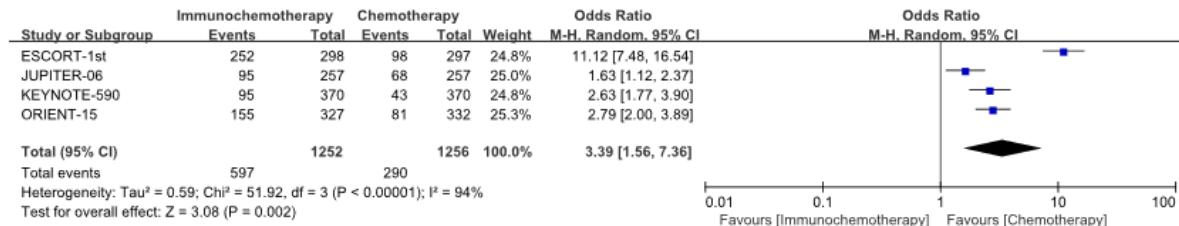
(B)



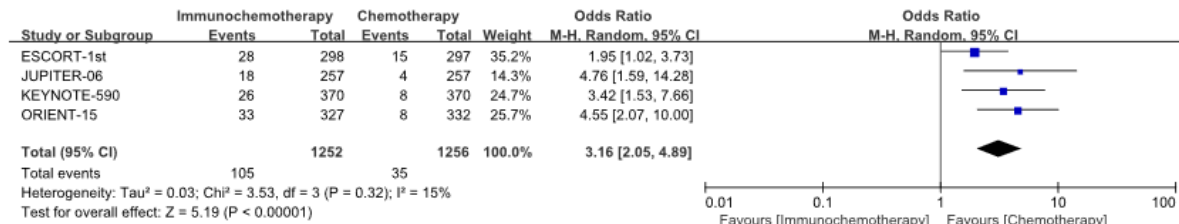
(C)



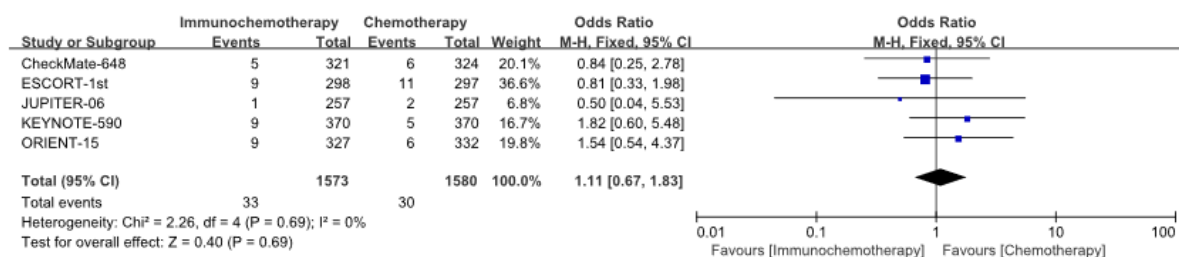
(D)



(E)



(F)



Supplementary Figure 3. Sensitivity analysis of ≥ 3 grade TRAEs and any grade irAEs. (A) ≥ 3 grade TRAEs; (B) Any grade of irAEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The treatment-related mortality of immunochemotherapy was similar to that of chemotherapy. Overall, PD-1/PD-L1 immunochemotherapy significantly improved long-term survival outcomes in patients with advanced ESCC compared with chemotherapy, independent of PD-L1 TPS status but associated with CPS status. When CPS <1, there was no significant difference between the efficacy of immunochemotherapy and chemotherapy. Further investigations of biomarkers for immunochemotherapy in the subgroup of patients with CPS <1 are needed.

Kommentare zum Review

Es sind nur die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab, Tislelizumab und Ipilimumab im Anwendungsgebiet zugelassen. In den gesichteten systematischen Reviews werden drei relevanten RCTs eingeschlossen: KEYNOTE-590 (Pembrolizumab + chemo vs. Chemo; 1. Linie; fortgeschrittenes ESCC), CheckMate648 (Nivolumab + chemo vs Chemo; 1. Linie; inoperables fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasiertes ESCC), RATIONALE 306 (Tislelizumab + chemo vs Chemo; 1. Linie; inoperables fortgeschrittenes,

rezidivierendes oder metastasiertes ESCC). Bei der Interpretation der Ergebnisse der Metaanalyse ist dies zu berücksichtigen.

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

- Liu W et al., 2023 [5].
- Chen W et al., 2024 [1].

Folgende Publikationen enthalten paarweise Metaanalysen, die die methodischen Anforderungen erfüllen und zu ähnlicher Schlussfolgerung kommen. Die Netzwerkmetanalysen jedoch sind methodisch nicht ausreichend und nicht zu berücksichtigen:

- Tian JZ et al., 2024 [7].
- Zhang Y et al., 2023 [8].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2023 [3,4].

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

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline Datenbank über die PubMed Suchoberfläche und Cochrane Library im März 2022

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.

Table 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.

Table 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

8.4.5 Indikation zur definitiven Radiochemotherapie.

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.	
Level of Evidence 1b	[511] , [512] , [513] , [514] , [515] , [516] , [517] , [518] , [471] , [519]	
	Starker Konsens	



Hintergrund

Für Patienten, die medizinisch nicht operabel sind oder deren Ösophaguskarzinom als nicht resektabel eingeschätzt wird, besteht, sofern keine Fernmetastasen vorliegen, eine kurative Chance mit definitiver Radiochemotherapie. Sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom im Stadium II-III wurden in prospektiven Studien [519], [513] und in großen Registerstudien [519], [513], Langzeitüberlebensraten von 10-35 % nach 5 Jahren beobachtet. Dabei hängt das Langzeitüberleben von der T- und N-Kategorie nach endoskopischem Ultraschall und Computertomogramm, sowie dem Allgemeinzustand der Patienten ab [513], [511], [512], [515].

Die definitive Radiochemotherapie ist effektiver als die Strahlentherapie alleine, weshalb bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-, Carboplatin-, oder Oxaliplatin-haltige Chemotherapie immer die Kombination zu bevorzugen ist [471], [517]. Zu den Behandlungsschemata wird auf [Tabelle 14](#) verwiesen.

Im klinischen Stadium I sind die Langzeitergebnisse nach definitiver Radiochemotherapie bei T1-Tumoren mit 5-Jahres-Überlebensraten um 60-70 % besser, als in den höheren Stadien [518], [514]. Auch gibt es bei T1 N0 M0 Tumoren ausreichend Daten zur lokalen Kontrolle und zum Langzeitüberleben nach alleiniger perkutaner Strahlentherapie +/- Brachytherapie. Bei diesen Tumoren wurden lokale Tumorkontrollraten von 45-90 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 38-76 % in mehreren Studien erzielt, so dass bei Kontraindikationen gegen eine begleitende Chemotherapie, die definitive Strahlentherapie bei nicht operablen Patienten eingesetzt werden kann [515], [516].

Es ist derzeit unklar, ob Patienten mit klinisch kompletter Remission (unterschiedliche Definitionen in der Literatur) nach kurativ intendierter Chemoradiotherapie von einer chirurgischen Resektion profitieren [520]. Eine Meta-Analyse fasst 4 retrospektive Studien zusammen (648 Patienten), die überwiegend Patienten mit Plattenepithelkarzinom verfolgt haben [521]. Patienten mit chirurgischer Resektion hatten zwar ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) nach 2 Jahren. Nach 5 Jahren waren jedoch weder das DFS (HR 1,78, 95%CI 0,87-3,66) noch das Gesamtüberleben (HR 1,36, 95%CI 0,57-3,24) signifikant unterschiedlich. Klinische

Studien zu diesem Thema sind derzeit in Frankreich (nur Plattenepithelkarzinom) und in den Niederlanden aktiviert. Das Problem liegt u.a. in der Vorhersage einer histologisch kompletten Zerstörung des Tumors durch klinische Methoden einschließlich PET-CT, MRT [109], und Biopsien in der ehemaligen Tumorregion. Die o.g. Daten retrospektiver Studien erlauben jedoch ein abwartendes Vorgehen (watch and wait) nach klinisch kompletter Remission bei Patientenwunsch nach Organerhalt oder bei erhöhtem OP-Risiko. Regelmäßige Verlaufskontrollen mit Endoskopie und CT sind dann sinnvoll, wenn der Nachweis einer lokalisierten Tumorprogression im Ösophagus zu einer umgehenden chirurgischen Resektion (sog. Salvage-OP) führen kann. Eine Salvage-OP eröffnet die Chance auf Langzeitüberleben, insbesondere wenn primär nach Chemoradiotherapie eine klinisch komplette Remission diagnostiziert worden war [522].

Tabelle 14: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin			
5 - FU	1000 mg/m ²	24h-Infusion	d1-4, 29-32
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. (60 min)	d1, 29
2. Carboplatin/Paclitaxel			
Carboplatin	AUC 2	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
Paclitaxel	50 mg/m ²	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
3. FOLFOX			
Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
5-FU	400 mg/m ²	i.v. 10 min	Tag 1
5-FU	1600 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1-2
Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie			
Quelle: [470] , [471] , [472]			

9 Palliativtherapie

9.1 Palliative Systemtherapie: Allgemein

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Level of Evidence 1-	[6011] , [6021] , [6031] , [6041] , [6051] , [6061] , [6071] , [6081] , [6091]	
	1-: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

9.3 Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS und der PD-L1 TPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	
9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	<p>Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS < 10 und einem PD-L1 TPS < 1 % sollte eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden.</p>	
	Konsens	
9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 oder einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt werden (Pembrolizumab PD-L1 CPS ≥ 10 , Nivolumab PD-L1 TPS $\geq 1\%$).	
Level of Evidence 2	[619] , [631] , [632] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport 3.1)	
	Starker Konsens	
9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ kann alternativ die Kombination Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[631] 2: LoE nach Oxford 2011- einzelnes RCT. Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus), die nicht für eine Immuntherapie qualifizieren, sollte eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [57], [123], [143], [612], [633], [634].

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

In einer bislang nur als Abstract publizierten randomisierten Phase-3-Studie aus Indien wurde eine palliative Erstlinientherapie mit Paclitaxel (wöchentliches Regime) gegenüber BSC in 281 Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs untersucht. 269 Patienten (95,7%) der Studienpopulation wiesen ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf. In dieser randomisierten Studie zeigte sich ein 1-Jahresüberleben von 30,8% für Paclitaxel gegenüber 11,6% für BSC, das mediane Überleben betrug 8,6 Monate für Paclitaxel und 4,2 Monate für BSC (HR 0,52, $p < 0,001$).

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

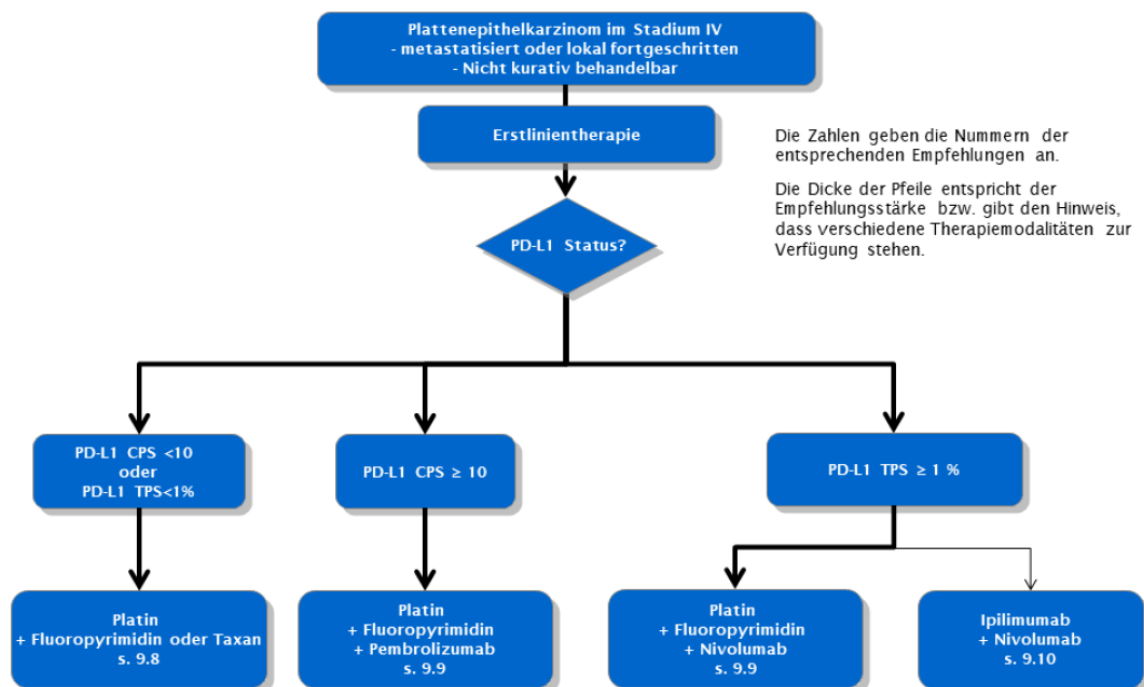


Abbildung 7: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS \geq 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS \geq 10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, $p < 0,0001$ zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [\[619\]](#).

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittene, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS \geq 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. [\[635\]](#)

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

$p=0,0010$), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [\[631\]](#).

Nivolumab wurde in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS \geq 1% bei Erwachsenen zugelassen.

Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS \geq 1% von der EMA zugelassen.

In einer weiteren randomisierten chinesischen Phase-III-Studie (ESCOR-T-1 Studie) führte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Camrelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel) gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens in der Erstlinientherapie (medianes Überleben: 15,3 Monate [95% CI, 12,8-17,3] vs 12,0 Monate [95% CI, 11,0-13,3]; HR 0,70 [95% CI, 0,56-0,88], $P=0,001$) [\[632\]](#).

In einer aktuell als Abstract publizierten großen globalen Phase-III-Studie mit 649 Patienten zeigte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin oder Oxaliplatin) eine signifikante Verlängerung des Überlebens in der Erstlinientherapie (17,3 vs 10,6 Monate, HR 0,66, $p < 0,0001$). Für die Analyse der PD-L1 Score $>$ 10% Population betrug das mediane Überleben für die Kombination Tislelizumab/Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie (16,8 vs 10,0 Monate, HR 0,6, $p=0,0017$) [\[636\]](#).

In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit der chirurgischen Therapie des metastasierten bzw. lokal rezidierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen. Während randomisierte Studien bzw. Kohortenstudien nicht vorliegen, liegen einige Fallserien bzw. Case-Reports vor, die die Wertigkeit einer chirurgischen Therapie in diesem onkologischen Setting evaluiert haben [\[57\]](#), [\[319\]](#), [\[550\]](#), [\[637\]](#), [\[638\]](#), [\[639\]](#), [\[640\]](#), [\[641\]](#), [\[642\]](#), [\[643\]](#). Im Rahmen der chirurgischen Therapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen sich die bisher vorliegenden Publikationen vor allem mit der Versorgung von metachronen Lungen- bzw. Lebermetastasen. Dabei lassen die Studien vermuten, dass die operative Versorgung einer metachronen, solitären Lungenmetastase im Rahmen einer individuellen Therapieplanung durchgeführt werden kann, jedoch bei vorliegenden metachronen Lebermetastasen bzw. multilokolären Lungenmetastasen eine chirurgische Versorgung eher nicht durchgeführt werden sollte. So zeigten Ichida et al. [\[640\]](#) in 26 Patienten mit metachronen Leber- bzw. 27 Patienten mit Lungenmetastasen, die sich zuvor einer Ösophagektomie unterzogen, dass zwar Patienten mit solitären pulmonalen Metastasen einen Prognosevorteil haben können, aber vor allem für Patienten mit Lebermetastasen eher kein relevanter Benefit besteht.

Bei Patienten mit einem lokal rezidierten Ösophaguskarzinom haben die bisherigen Analysen fast ausschließlich Patienten nach definitiver Radiochemotherapie analysiert, die sich einer sogenannten Salvage-Ösophagektomie unterzogen [\[57\]](#), [\[319\]](#), [\[550\]](#), [\[641\]](#), [\[642\]](#), [\[643\]](#).

Dabei kann man zusammenfassen, dass die meisten Studien eine relevante Erhöhung der Morbidität bzw. Mortalität für diese Patientengruppe aufweist und somit nur im Rahmen einer individuellen Therapieplanung eine solche operative Versorgung durchgeführt werden sollte.

Die von der British Association of Surgical Oncology aus dem Jahre 2011 vorliegenden Leitlinien empfehlen ein individuelles therapeutisches Vorgehen bei Lokalrezidiv nach definitiver Radiochemotherapie, jedoch wird ein chirurgisches Vorgehen bei solitären Fernmetastasen von Lunge bzw. Leber nicht diskutiert [\[57\]](#).

9.6 Palliative Brachytherapie

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[663] , [664] , [662] , [661]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [660], [664]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [660], [663].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [662], [663].

Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [663], und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [664].

Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [665].

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

9.7 Endoskopische Stentapplikation

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[666]	
	Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	
Level of Evidence 4	[678], [679], [493], [496]	
	Starker Konsens	

Shah MA et al., 2023 [6].

Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

TABLE A2. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.

Empfehlungen

First-line therapy

Recommendation 1.1. For human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative patients with gastric adenocarcinoma (AC) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) ≥ 5 , first-line therapy with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy (CT) is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements:

- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 1-5, first-line therapy with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT may be considered on a case-by-case basis.
- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 0, first-line therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based CT, without the addition of nivolumab, is recommended.

Recommendation 1.2.

For HER2-negative patients with esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) AC, first-line therapy with nivolumab for patients with PD-L1 CPS ≥ 5 , or pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥ 10 , in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements:

- For HER2-negative patients with esophageal or GEJ AC, first-line therapy with nivolumab for patients with PD-L1 CPS 1-5, or pembrolizumab for patients with PD-L1 CPS 1-10, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT may be recommended on a case-by-case basis.
- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 0 or PD-L1 tumor proportion score (TPS) 0%, first-line therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based CT, without the addition of programmed cell death protein 1 inhibitors, is recommended.

Recommendation 1.3.

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

Recommendation 1.4.

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

Qualifying statement:

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

Qualifying statements for Recommendations 1.1-1.4:

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

Hintergrund:

Literature review and analysis.

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

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

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

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

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

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

Clinical interpretation.

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

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

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

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

Adverse events.

Grade 3-5 and serious adverse events.

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

nivolumab plus CT, 30% of patients who were treated with nivolumab plus ipilimumab, and 13% of patients who received CT alone; similar rates of serious AEs were found in the CheckMate 648 trial.

Immune-mediated adverse events.

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

Treatment discontinuations.

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

Referenzen:

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)
am 13.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"] OR ([mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh neoplasm])
2	(esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR stomach OR gastric* OR gastrointestinal* OR gastro NEXT intestin* OR GI OR digestive OR aerodigestive):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.06.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Esophageal Neoplasms[mh] OR Stomach Neoplasms[mh] OR (Esophagogastric Junction[mh] AND neoplasm[mh])
2	esophageal*[ti] OR oesophageal*[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric*[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti] OR gastrointestinal*[ti] OR gastro-intestin*[ti] OR GI[ti] OR digestive[ti] OR aerodigestive[ti]
3	(#2) AND (cancer[ti] OR tumo*r[ti] OR tumo*rs[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))

#	Suchschritt
	systematische Reviews
7	Esophageal Neoplasms/TH OR Stomach Neoplasms/TH OR (Esophagogastric Junction/TH AND neoplasm/TH)
8	esophageal*[tiab] OR oesophageal*[tiab] OR esophagogastric[tiab] OR oesophagogastric[tiab] OR stomach[tiab] OR gastric*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab] OR gastro-esophag*[tiab] OR gastro-oesophag*[tiab] OR gastrointestin*[tiab] OR gastro-intestin*[tiab] OR GI[tiab] OR digestive[tiab] OR aerodigestive[tiab]
9	(#8) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
10	(#9) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
11	(#7 OR #10) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	((#11) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	(#12) NOT (#6)

#	Suchschritt
14	(#13) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.06.2025

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

Referenzen

1. **Chen W, Cao K, Zhang L, Zhao X, Chen B, Li W, et al.** Efficacy and safety evaluation of frontline immunotherapy combinations in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis highlighting the value of PD-L1 expression positivity scores. *Front Immunol* 2024;15:1414753.
2. **Jin Z, Wang J, Sun J, Zhu C, Zhang J, Zhang B.** PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis focus on PD-L1 expression level. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023;6(7):e1794.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Leitlinienreport der S3-Leitlinie, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.
5. **Liu W, Huo G, Chen P.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced gastroesophageal cancer based on characteristics: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2023;15(10):751-771.
6. **Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(7):1470-1491.
7. **Tian JZ, Zhang L, Lin FY, He RJ, Tian WR, Yan L, et al.** The efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy treatment for advanced esophageal cancer: a network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1515263.
8. **Zhang Y, Li C, Du K, Pengkhun N, Huang Z, Gong M, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 2023;15(10):737-750.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

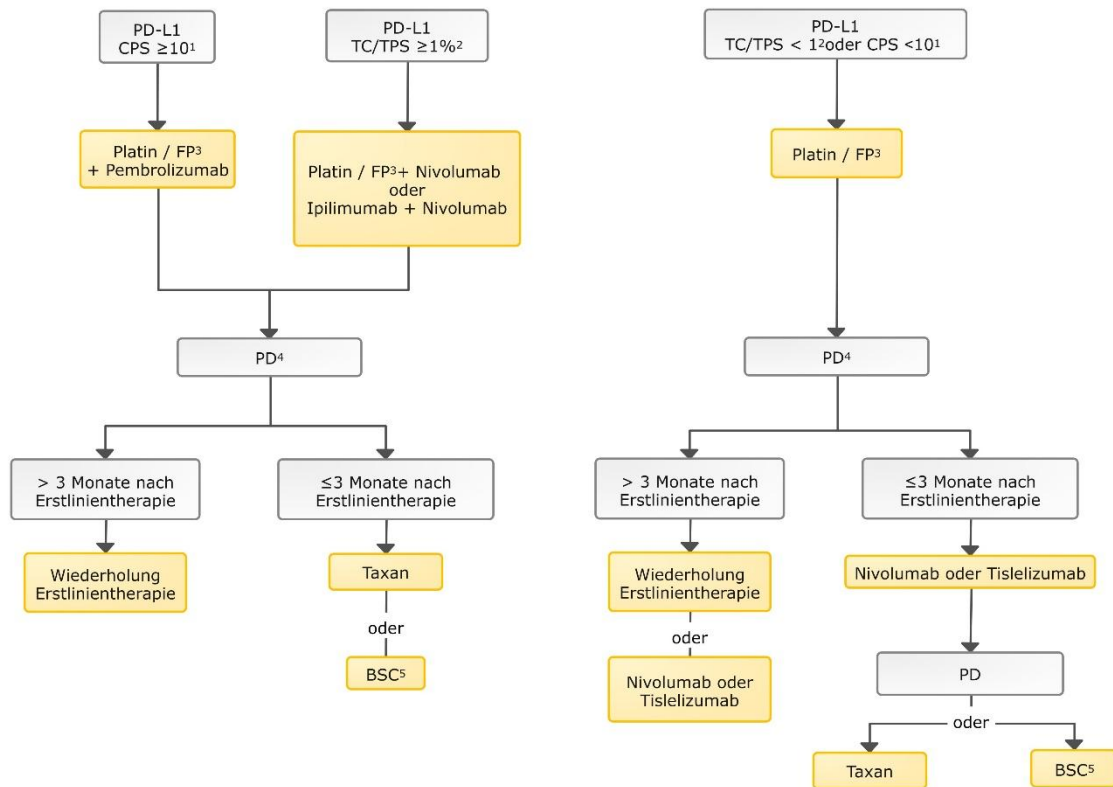
Verfahrens-Nr.: 2025-B-161

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Sachverständige	
Datum	24. Juli 2025

Indikation
Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Standard der Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat). mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist die Immunchemotherapie oder die Chemotherapie. Die Differenzialtherapie erfolgt in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression und den spezifischen Zulassungsbedingungen: <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1 mit TC/TPS <1% oder CPS <10: Platin/Fluoropyrimidin - PD-L1 mit TC/PS \geq1%: Platin/Fluoropyrimidin + Nivolumab oder + Ipilimumab / Nivolumab - PD-L1 mit TAP \geq5: Platin/Fluoropyrimidin + Tislelizumab - PD-L1 mit CPS \geq10: Platin/Fluoropyrimidin + Pembrolizumab
Stand des Wissens
Ösophaguskarzinome machen in Deutschland ca. 1% aller malignen Erkrankungen und ca. 2% aller krebisbedingten Todesfälle aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Ca. 30-40% der Pat. befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte

verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen [1, 2].

Ein Therapiealgorithmus für metastasierte Plattenepithelkarzinome ist in der Abbildung dargestellt [2].



Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Pat. und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz, die Toxizität der geplanten Therapie und ggf. systemische Vortherapien im nicht-metastasierten Stadium zu berücksichtigen. Differenziert wird nach der Expression von PD-L1. Hierbei ist zu beachten, dass die Quantifizierung der PD-L1-Expression in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Skalen erfolgte:

PD-L1 mit TC/TPS <1% oder CPS <10: Platin/Fluoropyrimidin

Bei einem TPS <1 gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU als Standard. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann statt Cisplatin/FU die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin an Stelle von 5-FU beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

PD-L1 mit TC/PS >1%: Platin/Fluoropyrimidin + Nivolumab oder + Ipilimumab / Nivolumab

In der dreiarmligen Phase III-Studie CheckMate 648 wurden insgesamt fast 1000 Pat. in die 3 Behandlungsgruppen Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU), Chemotherapie + Nivolumab (240mg alle 2 Wochen) oder Nivolumab + Ipilimumab (1mg/kg alle 6 Wochen) randomisiert [3]. Als gemeinsame primäre Endpunkte wurden OS und PFS für Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren festgelegt. Abweichend von den anderen Studien des oberen GI-Traktes wurden in dieser Studie jedoch nur die Tumorzellen für den PD-L1-Status ausgewertet (TC \geq 1%). Die primären Endpunkte wurden in beiden experimentellen Armen erreicht. Mit Chemotherapie + Nivolumab war das OS signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie verbessert (median 15,4 vs. 9,1 Mo, HR 0,54 (CI 0,37-0,80), $p < 0,001$). Auch mit doppelter Checkpointblockade war das OS signifikant besser als mit Chemotherapie (median 13,7 vs. 9,1 Mo, HR 0,64 (CI 0,46-0,90), $p = 0,001$). Allerdings kreuzten sich hier die Kaplan-Meier Kurven zu Beginn, was bedeutet, dass ein Teil der Pat. durch die alleinige Immuntherapie einen Nachteil hatte.

Daher ist z.B. hier die Selektion von Patienten mit nicht zu hoher Tumorlast oder eher hohen PD-L1 positiven Tumoren entscheidend, so dass das Immunsystem genügend Zeit hat, die Tumor-Kontrolle zu erreichen. Von Vorteil der alleinigen Immuntherapie kann die bessere Verträglichkeit z.B. bei älteren Patienten sein.

PD-L1 mit TAP >5: Platin/Fluoropyrimidin + Tislelizumab

Eine dritte Phase III-Studie belegte die Wirksamkeit einer Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms (RATIONALE-306) [4]. In dieser weltweit durchgeführten Studie wurden etwa 650 Pat. randomisiert in Chemotherapie + Placebo (Platin / 5-FU oder Platin / Paclitaxel) vs. Chemotherapie + dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab. Tislelizumab ist ein humanisierter IgG4 mAb mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1. Anders als in den o.g. Studien wurde hier allerdings nicht die Anzahl der positiven Zellen, sondern die Fläche mit positiven Tumorzellen bewertet (TAP-Score). In der zulassungsrelevanten Population der Pat. mit einem TAP \geq 5 wurde die Ansprechrate von 42,6 auf 51,5% signifikant gesteigert ($p = 0,0346$), die progressionsfreie Überlebenszeit von 5,9 auf 7,2 Monate verlängert (HR 0,678; $p = 0,0001$) und die Gesamtüberlebenszeit ebenfalls signifikant von 11,8 auf 26,5 Monate verlängert (HR 0,611; $p = 0,0005$). Die Studie bestätigte die vorherigen Daten zu Nivolumab und Pembrolizumab. Sie zeigte darüber hinaus, dass auch eine Chemotherapie aus Platin + Taxan durch die zusätzliche Immuntherapie verbessert wurde.

PD-L1 mit CPS >10: Platin/Fluoropyrimidin + Pembrolizumab

In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [5] konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessert. In dieser Studie wurden überwiegend (73%, $n=548$) Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Gruppe der Pat. mit hoher PD-L1 Expression (CPS \geq 10) des Tumors, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,57; CI 0,43-0,75). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Pat. mit PD-L1-positiven Plattenepithelkarzinomen. Für die Gruppe der Pat. mit Adenokarzinomen

(Ösophagus n=110, AEG n=91) fiel der Vorteil geringer aus (HR 0,74 (CI 0,54-1,02)). Dennoch wurde die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Platin + Fluoropyrimidin + Pembrolizumab) für Pat. mit SCC oder AC des Ösophagus und hoher PD-L1-Expression (CPS \geq 10) im September 2020 in Europa zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind im Wesentlichen von der PD-L1 Expression abhängig.

Referenzliste

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom – Onkopedia](#)
3. Doki Y, Ajani J, Kato K et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. N Engl J Med 368:449-462, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380)
4. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 24:483-495, 2023. [DOI:10.1016/S1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00108-0)
5. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)