

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. März 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie  
(Adenokarzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang und Magen)**

veröffentlicht am 1. März 2022  
Vorgangsnummer 2021-11-15-D-751  
IQWiG Bericht Nr. 1303

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
    4. 3. Dossier
    4. 4. Endpunkte
      4. 4. 1. Mortalität
      4. 4. 2. Morbidität
        4. 4. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
        4. 4. 2. 2. Lebensqualität
    4. 4. 3. Nebenwirkungen
  4. 5. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Chemotherapie ist ein weiteres Verfahren zur Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes (GI-Traktes). Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen. Die Zulassung ist beschränkt auf Patient\*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) und ohne Nachweis einer Überexpression von HER2. Der G-BA hat mehrere Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Subgruppenbildung und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

| Subpopulationen                        | G-BA   | Pharmazeutisches Unternehmen |                    | IQWiG                 |                    |
|--|--|------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
|  | ZVT  | Zusatznutzen                 | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen          | Ergebnissicherheit |
| Ösophagus                              | Therapie nach ärztlicher Maßgabe   | erheblich                    | Hinweis            | nicht belegt          | -                  |
| Magen oder gastroösophagealen Übergang | Platin-haltig in Kombination mit Fluoropyrimidin $\pm$ Folin-säure $\pm$ Docetaxel | erheblich                    | Hinweis            | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt       |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Subgruppenbildung ist nicht sinnvoll. In der Praxis werden die Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes (Ösophagus, gastroösophagealer Übergang und Magen) im Stadium IV zu einer Behandlungsgruppe zusammen. Unterschieden wird nicht nach der Lokalisation, sondern nach biologischen Parametern wie HER2- und PD-L1-Expression.
- Die Kombination eines Platinderivats mit einem Fluoropyrimidin war Bestandteil des bisherigen Chemotherapie-Standards bei HER2-negativen Adenokarzinomen von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang und Magen. Die Kombination ist als ZVT geeignet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Chemotherapie + Nivolumab vs Chemotherapie ist die internationale, multizentrische, offene Studie CheckMate 649.
- In der Gesamtstudie führte Nivolumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, u.a. ausgedrückt durch eine Verbesserung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtstudie ist vor allem auf Patient\*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS  $\geq 5$ ) zurückzuführen.
- Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Die Darstellung der PD-L1-Positivität im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist etwas verwirrend: In den Legenden der Überlebenskurven scheint Positivität als CPS  $\geq 1$  definiert.

Die Daten der Studie CheckMate 649 etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient\*innen mit metastasiertem, HER2- negativem und PD-L1 exprimierendem Adenokarzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang und Magen mit einem PD-L1 CPS  $\geq 5$ .

## 2. Einleitung

**Ösophaguskarzinome** machen ca. 1,5% aller malignen Erkrankungen in Deutschland und 2% der krebisbedingten Todesfälle aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen sowie Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3]. Beim metastasierten Adenokarzinom besteht beim heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption. Vor Einleitung einer Therapie bei Patienten mit Adenokarzinom ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

Das **Magenkarzinom** gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen (3% der malignen Neuerkrankungen in Deutschland und 4% der krebisbedingten Todesursachen). 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 [4, 5]. 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.

## 3. Stand des Wissens

Die Therapieempfehlungen und die Zielvorgaben für die systemische Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des oberen Gastrointestinaltraktes sind gleich, unabhängig von der Lokalisation (distaler Ösophagus, gastroösophagealer Übergang oder Magen). Unterschieden wird zwischen HER2-positiven und HER2-negativen Adenokarzinomen. Dieser biologische Marker ist prädiktiv für die weitere Therapie. Die folgenden Aussagen beziehen sich auf das HER2-negative Adenokarzinom. Die Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Beim **Magenkarzinom** verlängert eine palliativ intendierte Chemotherapie die Überlebenszeit von Patient\*innen im Stadium IV im Vergleich zu ausschließlich supportiver Therapie und stabilisiert die Lebensqualität [6, 7]. Bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie sind der Allgemeinzustand, die Komorbidität, die Patientenpräferenzen sowie die Toxizität der geplanten Schemata zu berücksichtigen [4].
- Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin (Cis- oder Oxaliplatin) und einem Fluoropyrimidin sind der empfohlene Standard. [8, 9]. Der Nutzen von Triplets muss kritisch bewertet werden. Der höheren Aktivität von Triplets steht eine vermehrte Therapie-bedingte Toxizität gegenüber. Jüngere Studien zeigen keinen Überlebensvorteil. Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien kann Cisplatin durch Oxaliplatin ohne Verlust an Wirksamkeit ersetzt werden [8, 9]. Aus dem Wechsel ergibt sich ein anderes Toxizitätsspektrum; Cisplatin verursacht mehr Übelkeit, Erbrechen und renale Toxizität, während Oxaliplatin mehr Neuropathie hervorruft. Betreffend des Fluoropyrimidins zeigen Studien im direkten Vergleich, dass Capecitabin intravenöses 5-FU ersetzen kann [4, 9, 10].
- Als eine Alternative zu Platin-basierter Therapie kann (jenseits von Zulassungsfragen) Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) gesehen werden, welches in randomisierten Studien als zumindest gleich wirksam wie Cisplatin-basierte Doublet- oder Triplet-Therapie untersucht wurde [11, 12].
- Auch beim **Adenokarzinom des Ösophagus** besteht im metastasierten Stadium kein kurativer Therapieanspruch. Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern. Die palliative Chemotherapie wird in nationalen und internationalen Leitlinien als Standard empfohlen [2, 3]. Sie entspricht der Chemotherapie beim Adenokarzinom des Magens.
- Bisheriger Standard der systemischen Therapie waren Kombinationen aus Platin- und Fluoropyrimidin-Derivaten [2, 3]. In Ergänzung dieses Standards hat in den letzten Jahren eine Differenzierung der Therapie basierend auf der Histologie, der Expression von PD-L1 [13] und der Expression von HER2 stattgefunden.
-

Daten aus der Zulassungsstudie zu Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des oberen GI-Traktes sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen**

| Erstautor / Jahr              | Risikogruppe                  | Kontrolle     | Neue Therapie             | N <sup>1</sup> | RR <sup>2</sup>       | PFÜ <sup>4</sup><br>(HR <sup>3</sup> )   | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>3</sup> ) |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------------------|----------------|-----------------------|--|--|
| Janjigian, 2021 [14], Dossier | alle                          | Chemotherapie | Chemotherapie + Nivolumab | 1581           | 46 vs 58 <sup>6</sup> | 6,8 vs 7,7<br>0,77 <sup>7</sup>          | 11,6 vs 13,8<br>0,80<br>p = 0,0002     |
|                               | PD-L1 CPS $\geq$ 1            | Chemotherapie | Chemotherapie + Nivolumab | 1296           |                       | 6,9 vs 7,5<br>0,74                       | 11,3 vs 14,0<br>0,77<br>p < 0,0001     |
|                               | PD-L1 CPS $\geq$ 5            | Chemotherapie | Chemotherapie + Nivolumab | 955            | 45 vs 60              | 6,0 vs 8,2<br>0,69<br>p < 0,0001         | 11,1 vs 14,4<br>0,71<br>p < 0,0001     |
|                               | PD-L1 CPS $\geq$ 5, Magen     | Chemotherapie | Chemotherapie + Nivolumab | 837            |                       | 6,1 vs 8,3<br>0,69<br>p < 0,0001         | 11,1 vs 14,5<br>0,68<br>p < 0,0001     |
|                               | PD-L1 CPS $\geq$ 5, Ösophagus | Chemotherapie | Chemotherapie + Nivolumab | 118            |                       | 5,5 vs 6,8<br>0,74<br>n. s. <sup>8</sup> | 11,3 vs 11,2<br>0,73<br>n. s.          |

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. - nicht signifikant;

In dieser Indikation wurde Nivolumab im Oktober 2021 für die EU zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den früheren Zulassungsbestimmungen und den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie entspricht der ZVT.

Seit der Zulassung von Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom gehört auch die Kombination mit diesem Immuncheckpoint-Inhibitor zum Therapiestandard, allerdings nur für Patient\*innen mit einem PD-L1 CPS  $\geq$ 10%. Diese molekularpathologisch definierte Gruppe ist nicht deckungsgleich mit den Zulassungsbedingungen für Nivolumab beim metastasierten Adenokarzinom des Ösophagus. In dieser komplexen Situation und angesichts der sehr rezenten Zulassung von Pembrolizumab halten wir eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie für die angemessene ZVT.

## 4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 649 (CA209-649) eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie einer Chemotherapie mit FOLFOX oder XELOX versus Chemotherapie mit Nivolumab. Der größere Teil der rekrutierten Patient\*innen hatte ein Adenokarzinom des Magens. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [14] und aktuell mit längerer Nachbeobachtungszeit vorgestellt [15].

Datenschnitte erfolgten im Juli 2020 und im Juli 2021.

## 4. 3. Dossier

Im Dossier wird für die Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben die Population der PD-L1-positiven Patient\*innen ausgewertet. Diese werden im allgemeinen und auch in der Legende definiert als PD-L1 CPS  $\geq 1\%$ . Nach Gesamtstudienauswertung wären dies 1.296 Patient\*innen [14].

Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 955 Patient\*innen. Das entspräche der Zahl der Patient\*innen mit einem PD-L1 CPS  $\geq 5\%$  und den Zulassungsbedingungen. Hier ist eine Klarstellung, ggf. eine Korrektur erforderlich.

## 4. 4. Endpunkte

### 4. 4. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war ko-primärer Endpunkt von CheckMate 649. Hier zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Patient\*innen mit einem PD-L1 CPS  $\geq 1\%$  als auch bei Patient\*innen mit einem PD-L1 CPS  $\geq 5$  ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Der Unterschied wurde größer mit steigender PD-L1-Expression.

Der Nutzen ist in allen lokalisationsbezogenen Subgruppen ableitbar, im Wesentlichen jedoch durch die zahlenmäßig größte Gruppe der Patient\*innen mit Magenkarzinom bedingt. Bei Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom ist der Vorteil nicht statistisch signifikant. Die Untergruppe ist allerdings auch nicht groß genug, um eine ausreichend valide biometrische Auswertung vorzunehmen. Wissenschaftlich ergibt sich kein Grund für diese ungeplante Untergruppenanalyse.

Nach 36 Monaten lag die Überlebensrate im Nivolumab-Arm mit 21,6% mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 9,0%. Im längeren Follow-up wurden die HR Daten der CheckMate 649 für die Überlebenszeiten weiter besser.

### 4. 4. 2. Morbidität

#### 4. 4. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich Verlängerung der medianen, progressionsfreien Überlebenszeit um 1-2 Monate.

Die Remissionsraten wurden durch die Kombination mit Nivolumab um absolut 10-15% erhöht und liegen jetzt über 50%.

#### 4. 4. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens FACT-Ga erhoben.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-Ga zeigte sich für die PD-L1-positive Population ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität.

#### 4. 4. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 war im Nivolumab-Arm mit 59 vs 44% im Chemotherapie-Arm signifikant erhöht. Das Muster der immunvermittelten Nebenwirkungen entspricht dem bekannten Spektrum von Nivolumab.

#### 4. 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientenvertreter\*innen erstellt.

### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [16, 17].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab Adenokarzinom des oberen GI-Traktes, PD-L1 CPS  $\geq 5$  4

### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Ösophagus, gastroösophagealem Übergang oder Magen besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat einen wichtigen Teil dieser Lücke gefüllt.

#### CheckMate 649

Die Studie Checkmate-649 zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteil in der Erstlinientherapie durch die Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie. In der Gesamtstudie führte Nivolumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem durch Patient\*innen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS  $\geq 5$ ) bedingt. Dies entspricht auch dem primären Endpunkt der Studie, auf welchen die statistische Analyse ausgerichtet war. Weitere nicht geplante und daher auch nicht statistisch fundierte Subgruppenanalytik ist mit großer Vorsicht zu interpretieren. Im längeren Follow-up wurden die Daten für das HR weiter besser [15].

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie ist geeignet beim HER2-negativen Adenokarzinom von Ösophagus und Magen.

#### PD-L1-Positivität

Die Diskussion über die optimalen, Therapie-steuernden Parameter für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren begleitet uns seit den ersten Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bestimmung der PD-L1-Expression ist ein geeigneter Parameter zur Vorhersage des Ansprechens auf die Immuntherapie. Dennoch entspricht ein solch statischer Grenzwert nur teilweise dem biologischen Kontinuum. So ist es nicht verwunderlich, dass in der Zulassungsstudie zum Einsatz von Pembrolizumab beim Ösophaguskarzinom nicht ein CPS  $\geq 10$  sondern  $\geq 5$  als Grenzwert identifiziert wurde [14].

### Ösophaguskarzinom

Immuncheckpoint-Inhibitoren verbessern auch die Ansprechraten und die Überlebenszeit bei Patient\*innen mit Adenokarzinom des Ösophagus. Das wurde für Pembrolizumab gezeigt und jetzt durch die Daten zu Nivolumab bestätigt. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der relativen niedrigen Zahl eingeschlossener Patient\*innen schwierig und macht wissenschaftlich keinen Sinn.

Die Daten zu Nivolumab etablieren die Immunchemotherapie als Standard in der Erstlinie von Patient\*innen mit metastasiertem, HER2- negativem und PD-L1 exprimierendem Adenokarzinom des oberen GI-Traktes. Eine solche langfristige Verbesserung der Überlebenszeit wurde für Chemotherapiekombinationen bisher nicht beobachtet. Diese Ergebnisse stellen nach unserer Einschätzung eine bedeutsame Verbesserung der Therapieoption für diese Patienten dar.

## **7. Literatur**

1. [https://www.gekid.de/wp-content/uploads/2022/01/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf](https://www.gekid.de/wp-content/uploads/2022/01/krebs_in_deutschland_2021.pdf) ; Zugriff 4. März 2022
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Oktober 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf)
5. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
6. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 8:163-168, 1997. [PMID:9093725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9093725/)
7. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017; CD004064. [DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4).
8. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al.: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 26:1435–1442,2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.9378](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378)
9. Cunningham D, Starling N, Rao S et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 358:36–46, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa073149](https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149)

10. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al.: Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 20:1529–1534, 2009. DOI: [10.1093/annonc/mdp047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp047)
11. Dank M, Zaluski J, Barone C et al.: Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 19:1450–1457, 2008. DOI: [10.1093/annonc/mdn166](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166)
12. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al.: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 32:3520–3526, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.1011](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011)
13. 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)
14. Janjigian YY, Shitara K, Möhler M et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (Check-Mate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:27-40, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
15. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/nivolumab-nivo-plus-chemotherapy-chemo-or-ipilimumab-ipi-vs-chemo-as-first-line-1-treatment-for-advanced-gastric-cancer-gastroesophageal-j> *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346. DOI: [10.1016/annonc/annonc741](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc741)
16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

### Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Florian Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), erarbeitet.*