

**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-162 Zolbetuximab**

Stand: August 2025

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

**Zolbetuximab**

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

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

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

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

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- Pembrolizumab: Beschlüsse vom 5. Mai 2022 und 20. Juni 2024
- Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022
- Zolbetuximab: Beschluss vom 17. April 2025
- Tislelizumab: Beschluss vom 18. Juni 2025

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<br>ATC-Code<br>Handelsname             | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zolbetuximab<br>L01FX31<br>Vyloy                 | Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:<br>Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind |
| <b>Zytostatika</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Capecitabin<br>L01BC06<br>generisch              | Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          |
| Cisplatin<br>L01XA01<br>Ribosepharm <sup>1</sup> | Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) bei fortgeschrittenen Oesophaguskarzinomen.</li> </ul>                                                                                                                                          |
| Docetaxel<br>L01CD02<br>generisch                | Adenokarzinom des Magens<br>Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.                                                                                                      |
| Doxorubicin<br>L01DB01<br>generisch              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Magenkarzinom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Epirubicin<br>L01DB03<br>generisch               | Epirubicin wird zur Behandlung einer Reihe von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt, einschließlich:<br>Magenkarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

<sup>1</sup> Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-Fluorouracil<br>L01BC02<br>generisch                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Magenkarzinom</li> <li>- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Folinsäure<br>V03AF03<br>generisch                      | <p>Calciumfolinat ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mitomycin<br>L01DC03<br>generisch                       | <p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fortgeschrittenes Magenkarzinom</li> <li>- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tegafur / Gimeracil<br>/ Oteracil<br>L01BC53<br>Taysuno | <p>Taysuno ist bei Erwachsenen indiziert:<br/>für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Antikörper</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nivolumab<br>L01FF01<br>Opdivo                          | <p><u>Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) oder des Ösophagus</u></p> <p>Nivolumab ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] <math>\geq 5</math>) exprimieren.</p>                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pembrolizumab<br>L01FF02<br>Keytruda                    | <p><u>Ösophaguskarzinom</u></p> <p>Pembrolizumab 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 <math>\geq 10</math>) angezeigt.</p> <p><u>Magenkarzinom:</u></p> <p>Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS <math>\geq 1</math>) angezeigt.</p> |
| Zolbetuximab<br>L01FX31<br>Vyloy                        | <p>Zolbetuximab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tislelizumab                                            | <p><u>Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (Gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ)</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L01FF09<br>Tevimbra | Tevimbra in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-162 (Beratung nach § 35a SGB V)  
Zolbetuximab**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 3. Juli 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 5  |
| 2 Systematische Recherche .....                         | 5  |
| 3 Ergebnisse .....                                      | 6  |
| 3.1 Cochrane Reviews .....                              | 6  |
| 3.2 Systematische Reviews .....                         | 6  |
| 3.3 Leitlinien .....                                    | 33 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 47 |
| Referenzen .....                                        | 50 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AC      | Adenokarzinom                                                               |
| AE(s)   | Adverse Event(s)                                                            |
| ASCO    | American Society of Clinical Oncology                                       |
| AWMF    | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BSC     | Best Supportive Care                                                        |
| CapeOX  | Capecitabin und Oxaliplatin                                                 |
| CF      | Cisplatin + 5-Fluorouracil                                                  |
| CI      | Confidence Interval (Konfidenzintervall)                                    |
| CPS     | Combined Positive Score                                                     |
| CR      | Complete Response (Komplettes Ansprechen)                                   |
| CT      | Chemotherapie                                                               |
| DCF     | Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil                                        |
| DCR     | Disease Control Rate                                                        |
| ECF     | Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil                                       |
| ECOG    | Eastern Cooperative Oncology Group                                          |
| ECRI    | Emergency Care Research Institute                                           |
| ECX     | Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin                                          |
| EOF     | Epirubicin, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil                                     |
| EOX     | Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin                                        |
| ESMO    | European Society of Medical Oncology                                        |
| FLO     | 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin                                     |
| FLOT    | 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel                          |
| FLP     | 5-Fluorouracil, Leucovorin, Cisplatin                                       |
| FOLFIRI | Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil, Irinotecan                           |
| FOLFOX  | Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin                |
| FOLFOX  | Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil, Oxaliplatin                          |
| G-BA    | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GC      | Gastric Cancer                                                              |
| G-CSF   | Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Wachstumsfaktor)        |
| GEJ     | Gastroösophagealer Übergang                                                 |
| GEJC    | Gastroesophageal Junction Cancer                                            |
| GIN     | Guidelines International Network                                            |
| GoR     | Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)                                   |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR      | Hazard Ratio                                                                |
| ICI     | Immune Checkpoint Inhibitor (Immuncheckpoint-Inhibitor)                     |
| IQWiG   | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |

|             |                                                                              |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------|
| JCOG        | Japan Clinical Oncology Group                                                |
| KI          | Konfidenzintervall                                                           |
| LoE         | Level of Evidence (Evidenzniveau)                                            |
| MD          | Mean Difference (Mittlere Differenz)                                         |
| mDCF        | modifiziertes DCF (modifiziertes Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil)       |
| mFLOT       | modifiziertes FLOT (modifiziertes 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel)  |
| NICE        | National Institute for Health and Care Excellence                            |
| Nivo-SOX    | Nivolumab plus Tegafur (S-1) plus Oxaliplatin                                |
| OR          | Odds Ratio                                                                   |
| ORR         | Objective Response Rate / Objective Remission Rate (Objektive Ansprechrates) |
| OS          | Overall Survival (Gesamtüberleben)                                           |
| Pani-ECF    | Panitumumab plus Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil                       |
| PD          | Progressive Disease (Krankheitsprogression)                                  |
| PD-1        | Programmed Death 1                                                           |
| PD-L1       | Programmed Death Ligand 1                                                    |
| Pemb        | Pembrolizumab                                                                |
| Pemb-PF     | Pembrolizumab plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil                             |
| PFS         | Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)                     |
| PR          | Partial Response (Teilansprechen)                                            |
| RCT(s)      | Randomized Controlled Trial(s) (randomisierte kontrollierte Studie(n))       |
| RoB-2       | Risk of Bias 2                                                               |
| RR          | Relative Risk (Relatives Risiko)                                             |
| S-1         | Tegafur/Gimeracil/Oteracil (orales Fluoropyrimidin)                          |
| SCC         | Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)                             |
| SD          | Stable Disease                                                               |
| SIGN        | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                  |
| Sint-XELOX  | Sintilimab plus Capecitabin plus Oxaliplatin                                 |
| SOX         | S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Oxaliplatin                             |
| SUCRA       | Surface Under the Cumulative Ranking Curve                                   |
| TAP-Score   | Tumor Area Positivity Score                                                  |
| TEX / T-PLF | Docetaxel, Cisplatin, Leucovorin, 5-Fluorouracil                             |
| Tisle-XELOX | Tislelizumab plus Capecitabin plus Oxaliplatin                               |
| TPS         | Tumor Proportion Score                                                       |
| TrAEs       | Treatment-Related Adverse Events                                             |
| TRIP        | Turn Research into Practice Database                                         |
| WHO         | World Health Organization                                                    |
| XELOX       | Capecitabin plus Oxaliplatin                                                 |
| XP          | Capecitabin plus Cisplatin                                                   |

## 1 Indikation

Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2-positiv sind und PD-L1 exprimieren (CPS  $\geq 1$ ).

*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 17 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### **De Moraes FCA et al., 2024 [2].**

Efficacy and safety of Zolbetuximab plus chemotherapy for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials

#### **Fragestellung**

How effective is the addition of Zolbetuximab to chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of CLDN18.2-positive, HER2-negative, locally advanced unresectable or metastatic GC or GEJ adenocarcinoma?

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with histologically confirmed adenocarcinoma of the stomach, esophagus or GEJ
- locally advanced unresectable or metastatic disease
- CLDN18.2 expression confirmed by immunohistochemistry
- HER2 negative, HER2 unknown or HER2 positive status but not eligible to trastuzumab therapy
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0–1 (on a 5-point scale in which higher scores reflect greater disability)
- life expectancy  $\geq 12$  weeks

##### Intervention/Komparator:

- Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone

##### Endpunkte:

- PFS, OS, CR, PR, SD, PD, ORR, DCR, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Cochrane Library and Embase
- August 20, 2023
- backwards snowballing was performed aiming the inclusion of additional studies

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB 2)

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs
- 614 patients: Zolbetuximab plus chemotherapy

- 619 patients: chemotherapy alone

### Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1** Design and characteristics of studies included in the meta-analysis

| Study               | Design/NCT             | Intervention treatment     | Follow-up (median) | Number of participants IG/CG, n | Median age (IQR or range) IG/CG, years     | Male IG/CG, no. (%)    | Primary site, n (%)                                         |                                                             | Organs with metastases, n (%)     |                                   | Lauren classification, n (%)                                                                         |                                                                                                       |
|---------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                        |                            |                    |                                 |                                            |                        | IG                                                          | CG                                                          | IG                                | CG                                | IG                                                                                                   | CG                                                                                                    |
| FAST 2021 [35]      | Phase II/ NCT01630083  | Zolbetuximab plus EOX      | 54.7 months        | 77/84                           | 59 (range 22–77)/ 57 (range 24–73)         | 47 (61.0)/ 56 (66.7)   | Stomach: 62 (80.5)<br>GEJ: 13 (16.9)<br>Oesophagus: 2 (2.6) | Stomach: 68 (81.0)<br>GEJ: 12 (14.3)<br>Oesophagus: 4 (4.8) | NA                                | NA                                | Diffuse 35 (45.5)<br>Intestinal 26 (33.8)<br>Mixed 10 (13.0)<br>Unknown 6 (7.8)                      | Diffuse 38 (45.2)<br>Intestinal 27 (32.1)<br>Mixed 11 (13.1)<br>Unknown 8 (9.5)                       |
| GLOW 2023 [36]      | Phase III/ NCT03653507 | Zolbetuximab plus CAPOX    | 12.62 months       | 254/253                         | 61.0 (range 22–82)/ 59.0 (range 21–83)     | 159 (62.6)/ 156 (61.7) | Stomach: 219 (86.2)<br>GEJ: 35 (13.8)                       | Stomach: 209 (82.6)<br>GEJ: 44 (17.4)                       | 0–2: 189 (74.4)<br>≥ 3: 65 (25.6) | 0–2: 188 (74.3)<br>≥ 3: 65 (25.7) | Diffuse 87 (34.4)<br>Intestinal 36 (14.2)<br>Mixed 20 (7.9)<br>Unknown 76 (30.0)<br>Other 34 (13.4)§ | Diffuse 100 (39.5)<br>Intestinal 41 (16.2)<br>Mixed 21 (8.3)<br>Unknown 64 (25.3)<br>Other 27 (10.7)§ |
| SPOTLIGHT 2023 [37] | Phase III/ NCT03504397 | Zolbetuximab plus mFOLFOX6 | NA                 | 283/282                         | 62.0 (IQR 51.0–69.0)/ 60.0 (IQR 50.0–69.0) | 176 (62)/ 175 (62)     | Stomach: 219 (77)<br>GEJ: 64 (23)                           | Stomach: 210 (74)<br>GEJ: 72 (26)                           | 0–2: 219 (77)<br>≥ 3: 64 (23)     | 0–2: 219 (78)<br>≥ 3: 63 (22)     | Diffuse 82 (29)<br>Intestinal 70 (25)<br>Mixed 31 (11)<br>Unknown 49 (17)<br>Other 50 (18)†          | Diffuse 117 (41)<br>Intestinal 66 (23)<br>Mixed 13 (5)<br>Unknown 40 (14)<br>Other 42 (15)†           |

§ Missing Lauren classification for 1 patient in Zolbetuximab plus CAPOX group. † Missing Lauren classification for 1 patient in Zolbetuximab plus mFOLFOX6 group and 4 patients in placebo plus mFOLFOX6 group. CAPOX, Capecitabine and Oxaliplatin; CG, control group; EOX, Epirubicin, Oxaliplatin and Capecitabine; IG, intervention group; IQR, interquartile range; mFOLFOX6, 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin; NA, not available; NCT, National Clinical Trial

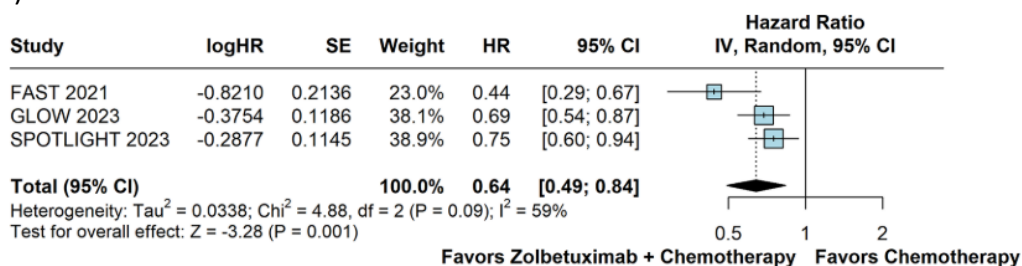
### Qualität der Studien:

|       |                 | Risk of bias domains                                   |    |    |    |    |           |
|-------|-----------------|--------------------------------------------------------|----|----|----|----|-----------|
|       |                 | D1                                                     | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall   |
| Study | FAST, 2021      | +                                                      | +  | +  | +  | +  | +         |
|       | GLOW, 2023      | +                                                      | +  | +  | +  | +  | +         |
|       | SPOTLIGHT, 2023 | +                                                      | +  | +  | +  | +  | +         |
|       |                 | Domains:                                               |    |    |    |    | Judgement |
|       |                 | D1: Bias arising from the randomization process.       |    |    |    |    | +         |
|       |                 | D2: Bias due to deviations from intended intervention. |    |    |    |    | Low       |
|       |                 | D3: Bias due to missing outcome data.                  |    |    |    |    |           |
|       |                 | D4: Bias in measurement of the outcome.                |    |    |    |    |           |
|       |                 | D5: Bias in selection of the reported result.          |    |    |    |    |           |

### Studienergebnisse:

#### Progression-free survival

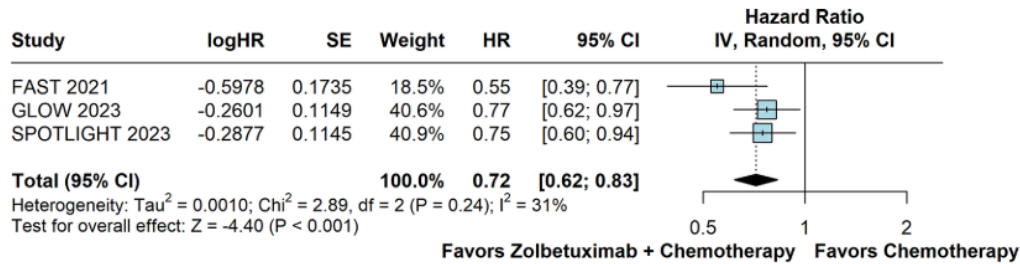
PFS was significantly prolonged in patients randomized to receive Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone (HR 0.64; 95% CI 0.49–0.84;  $p < 0.01$ ;  $I^2=59\%$ ; Fig. 2).



**Fig. 2** Progression-free survival of patients with advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma treated with Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone

#### Overall survival

OS was significantly prolonged in patients randomized to receive Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone (HR 0.72; 95% CI 0.62–0.83;  $p < 0.01$ ;  $I^2=31\%$ ; Fig. 3).

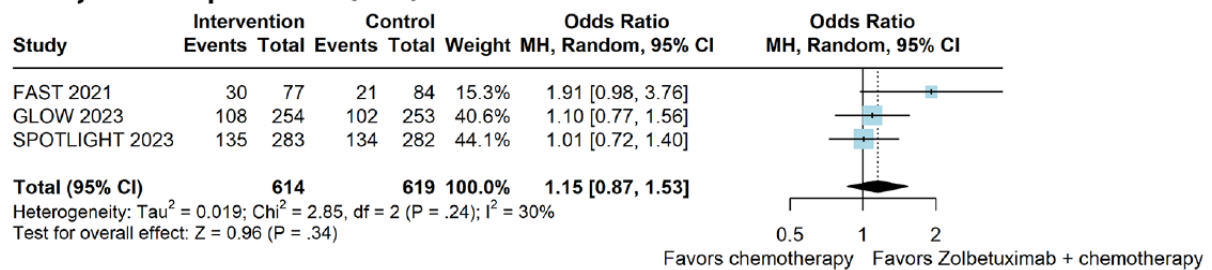


**Fig. 3** Overall survival of patients with advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma treated with Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone

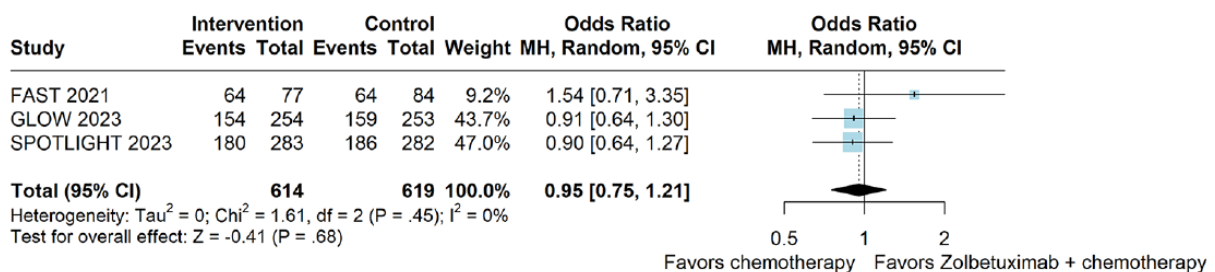
## Radiographic response

Zolbetuximab plus chemotherapy significantly increased CR (OR 2.09; 95% CI 1.17–3.73;  $p = 0.01$ ;  $I^2=0\%$ ; Fig. 4C) and reduced PD (OR 0.52; 95% CI 0.28–0.96;  $p = 0.04$ ;  $I^2=40\%$ ; Fig. 4F). There was no significant difference between groups for ORR (OR 1.15; 95% CI 0.87–1.53;  $p = 0.34$ ;  $I^2=30\%$ ; Fig. 4A), PR (OR 0.99; 95% CI 0.79–1.25;  $p = 0.95$ ;  $I^2=0\%$ ; Fig. 4D), SD (OR 0.79; 95% CI 0.60–1.04;  $p = 0.09$ ;  $I^2=0\%$ ; Fig. 4E), and DCR (OR 0.95; 95% CI 0.75–1.21;  $p = 0.68$ ;  $I^2=0\%$ ; Fig. 4B).

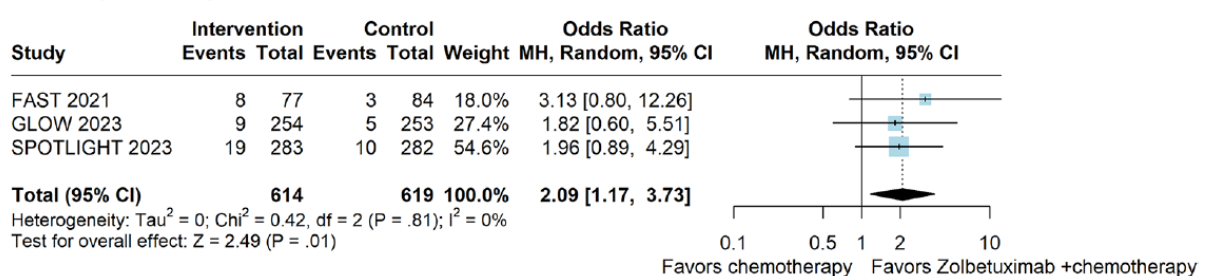
### A. Objective response rate (ORR)



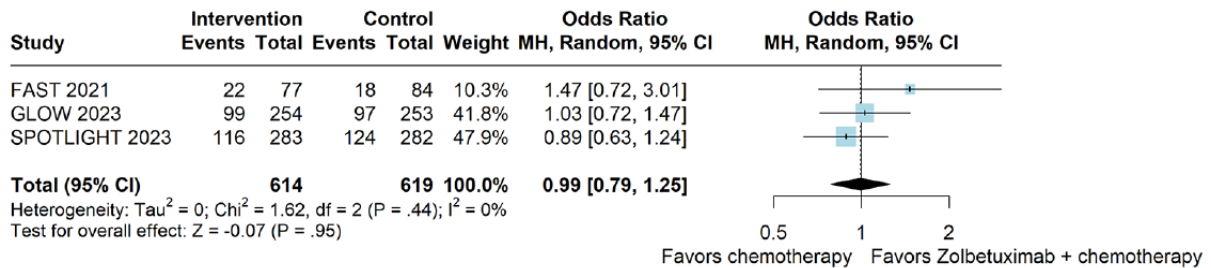
### B. Disease control rate (DCR)



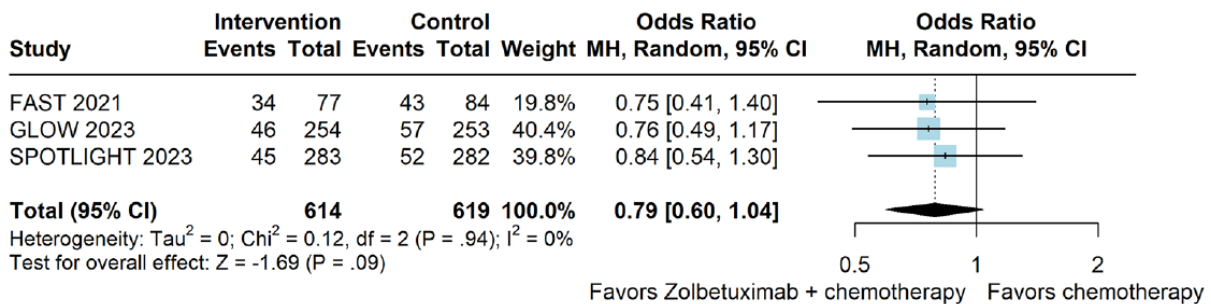
### C. Complete response (CR)



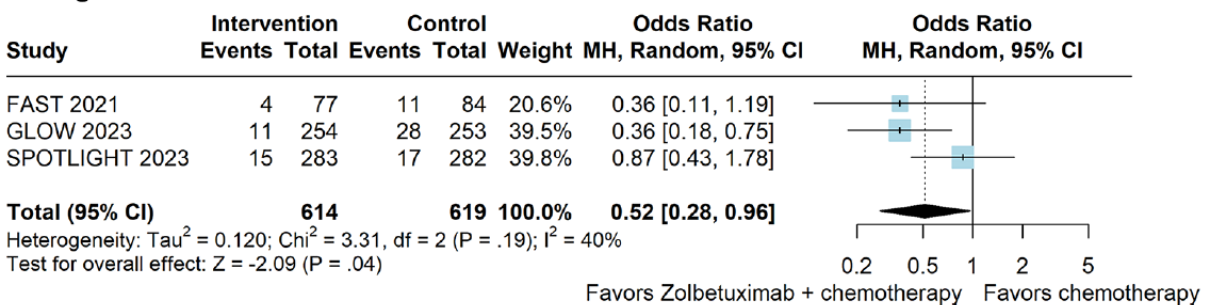
#### D. Partial response (PR)



#### E. Stable disease (SD)

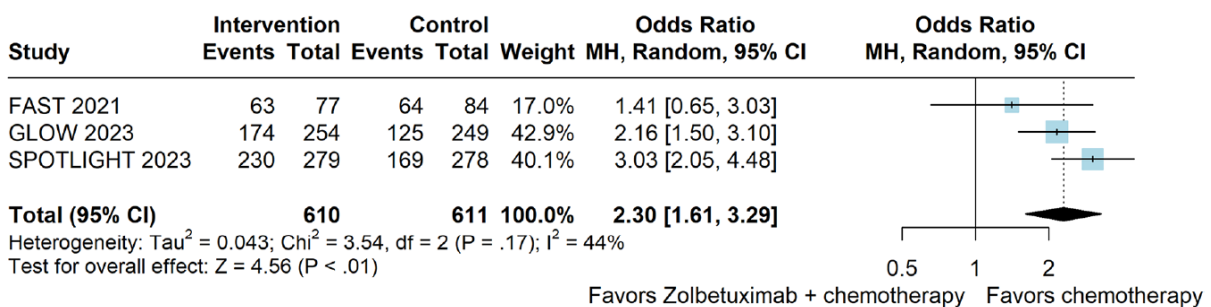


#### F. Progressive disease (PD)

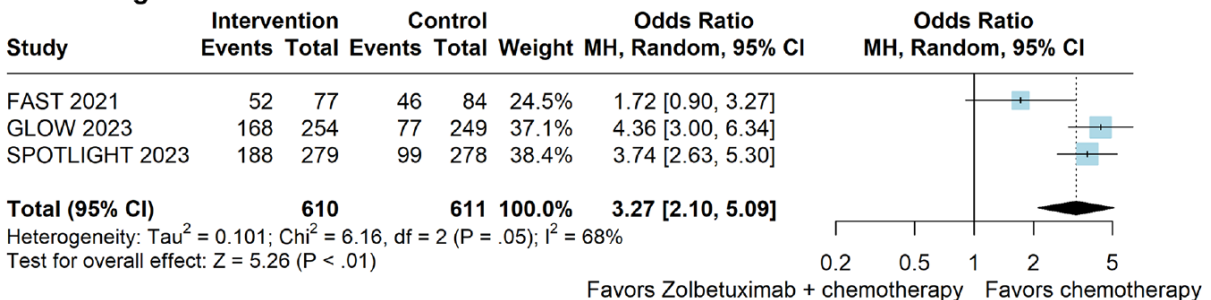


### Side effects

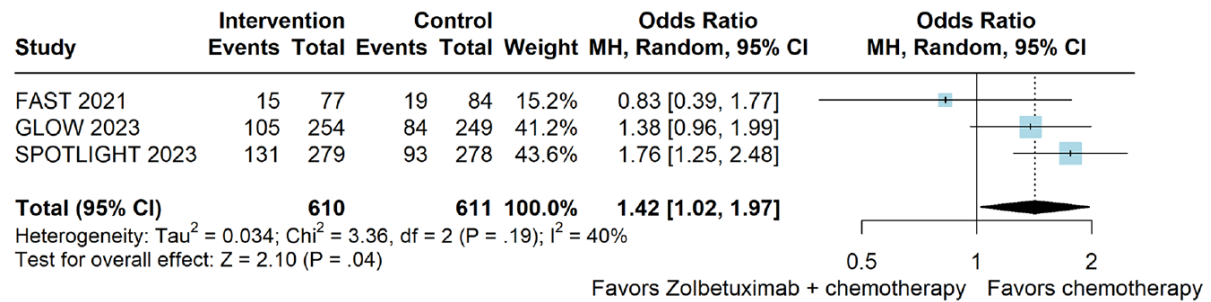
#### A. Nausea



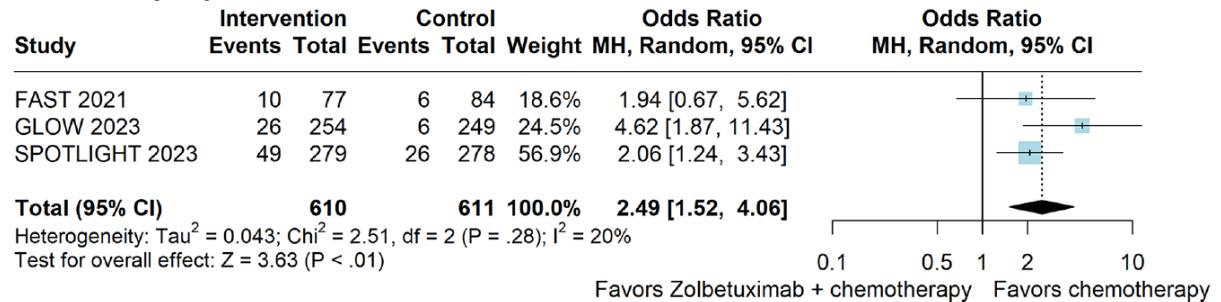
#### B. Vomiting



### C. Decrease appetite



### D. Oedema peripheral



**Fig. 5** Any grade of adverse events of patients with advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma treated with Zolbetuximab plus chemotherapy versus chemotherapy alone. (A) Nausea. (B) Vomiting. (C) Decrease appetite. (D) Oedema peripheral

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This is the first meta-analysis of RCTs to evaluate first-line with Zolbetuximab for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma. Our results support that the addition of Zolbetuximab to chemotherapy is associated with significant improvement in PFS and OS. The combination is not associated with increased toxicities to the treatment.

### Kommentare zum Review

Es liegt eine weitere Publikation zu dem gleichen Thema mit weitgehend vergleichbaren Ergebnissen vor:

- Liang Z et al., 2023 [10].

### Fan L et al., 2023 [3].

First-line treatment options for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer patients with PD-L1-positive: a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

The authors perform a systematic meta-analysis to assess the efficacy and safety of programmed death 1 inhibitor plus chemotherapy for first-line treatment in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer.

### Methodik

#### Population:

- previously untreated, locally advanced, unresectable, or metastatic G/GEJC patients receiving first-line therapy

#### Intervention:

- administration of chemotherapy plus PD-1/PD-L1

#### Komparator:

- chemotherapy or placebo plus chemotherapy regimens

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR (objective remission rate) TrAEs

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library and Web of Science
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society of Medical Oncology (ESMO) meeting abstracts
- up to 10 March 2023

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's "Risk of Bias" tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

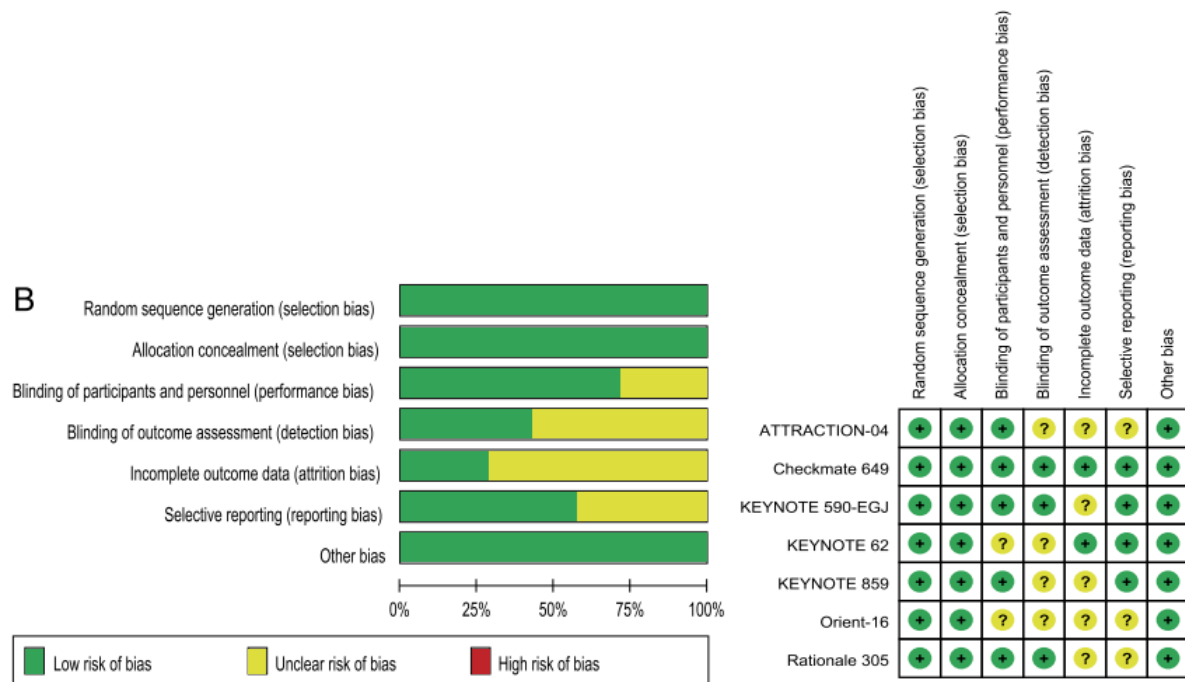
- 7 RCTs

##### Charakteristika der Population/Studien:

| <b>Table 1</b>                                             |             |              |                              |                    |                 |                  |
|------------------------------------------------------------|-------------|--------------|------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>General characteristics of the included literature.</b> |             |              |                              |                    |                 |                  |
|                                                            | <b>Type</b> | <b>Phase</b> | <b>Treatment regimen</b>     | <b>No. Patient</b> | <b>Asian: %</b> | <b>Reference</b> |
| KEYNOTE-062 (2020)                                         | RCT         | III          | Pembrolizumab + chemotherapy | 257                | 24.9            | [24]             |
|                                                            |             |              | Chemotherapy                 | 250                | 24.4            |                  |
| KEYNOTE-590-GEJ (2021)                                     | RCT         | III          | Pembrolizumab + chemotherapy | 99                 | NA              | [25]             |
|                                                            |             |              | Placebo + chemotherapy       | 102                | NA              |                  |
| CheckMate 649 (2021)                                       | RCT         | III          | Nivolumab + chemotherapy     | 789                | 16.4            | [26]             |
|                                                            |             |              | Chemotherapy                 | 792                | 12.5            |                  |
| ORIENT-16 (2021)                                           | RCT         | III          | Sintilimab + chemotherapy    | 327                | 100             | [27]             |
|                                                            |             |              | Placebo + chemotherapy       | 323                | 100             |                  |
| ATTRACTION-4 (2022)                                        | RCT         | III          | Nivolumab + chemotherapy     | 362                | 100             | [28]             |
|                                                            |             |              | Placebo + chemotherapy       | 362                | 100             |                  |
| KEYNOTE-859 (2023)                                         | RCT         | III          | Pembrolizumab + chemotherapy | 790                | 33.3            | [29]             |
|                                                            |             |              | Placebo + chemotherapy       | 789                | 33.2            |                  |
| Rationale 305 (2023)                                       | RCT         | III          | Tislelizumab + chemotherapy  | 274                | 73.7            | [30]             |
|                                                            |             |              | Placebo + chemotherapy       | 272                | 73.9            |                  |

RCT, randomized controlled trial; NA, not available.

## Qualität der Studien:

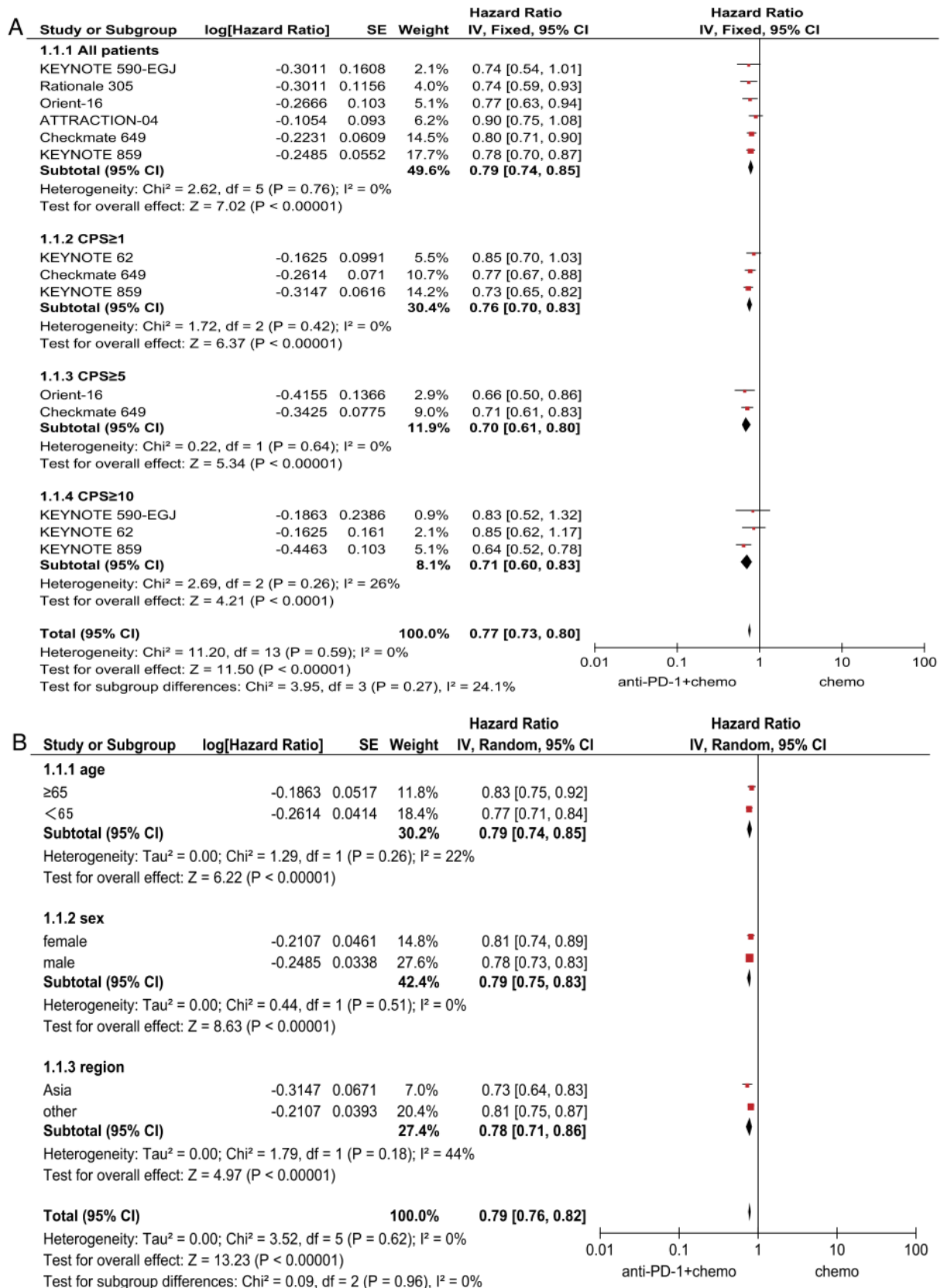


## Studienergebnisse:

### **Pooled analysis of OS comparing anti-PD-1 plus chemotherapy with chemotherapy**

Pooling the OS demonstrated that the PD-1 inhibitor plus chemotherapy led to a 21% reduction in the risk of death compared with chemotherapy [hazard ratio (HR)= 0.79; 95% CI: 0.74–0.85,  $P < 0.01$ ], and there was no obvious heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.76$ ) (Fig. 2 a). Published data for PD-L1 expression subgroups were inconsistent across trials. To assess PD-L1 expression as a predictor of ICIs response, we pooled the available OS HRs for the chemoimmunotherapy subgroup according to the CPS of PD-L1. Patients with CPS greater than or equal to 1 (HR= 0.76; 95% CI: 0.70–0.83,  $P < 0.01$ ) had better OS compared with all randomized patients (HR=0.79; 95% CI: 0.74–0.85,  $P < 0.01$ ). For those with CPS greater than or equal to 5, OS (HR= 0.70; 95% CI: 0.61–0.80,  $P < 0.01$ ) had similar response to those with CPS greater than or equal to 10 (HR=0.71; 95% CI: 0.60–0.83,  $P < 0.01$ ). (Fig. 2 a).

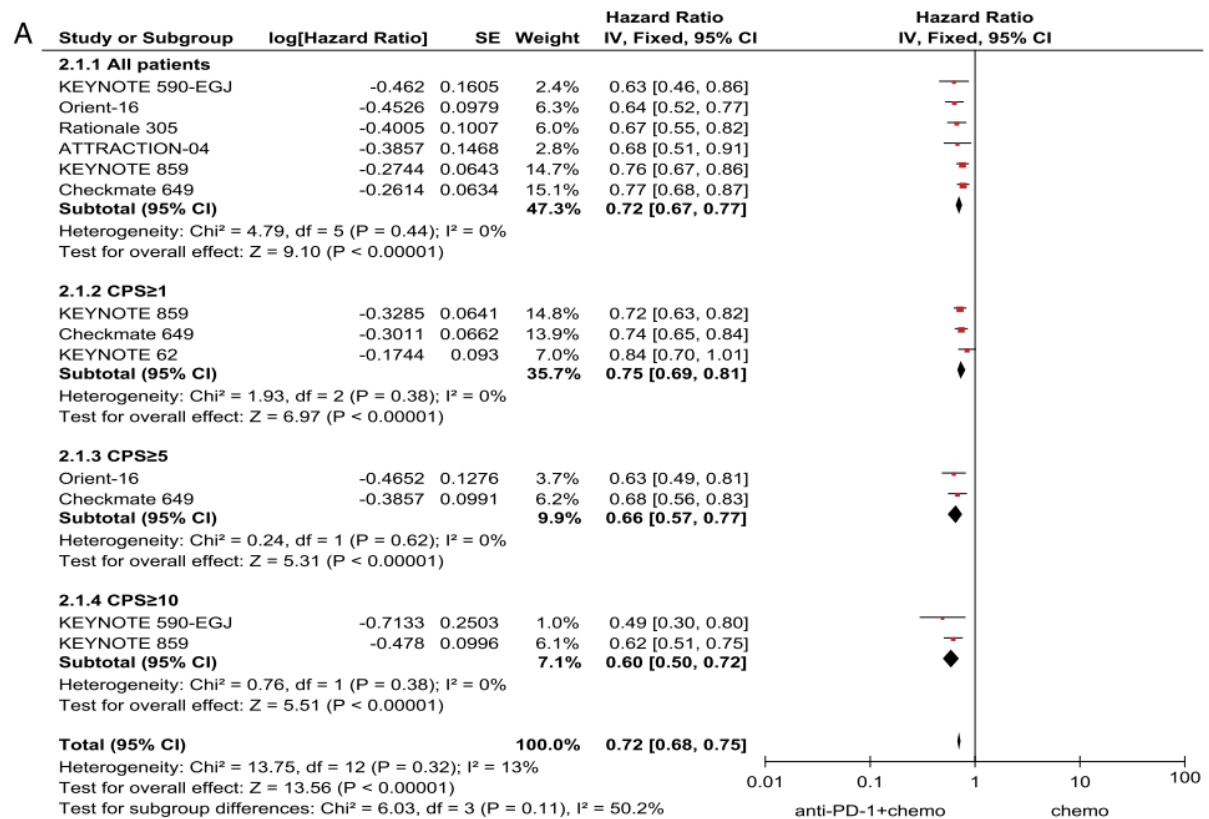
In the comparison of the OS subgroup analysis, similar results were obtained to the overall population: the PD-1 inhibitor combined with chemotherapy was superior to chemotherapy alone. The pooled results showed that PD-1 inhibitors had significant benefits in the subgroups of Asian region, male and aged less than 65 (Fig. 2 b).

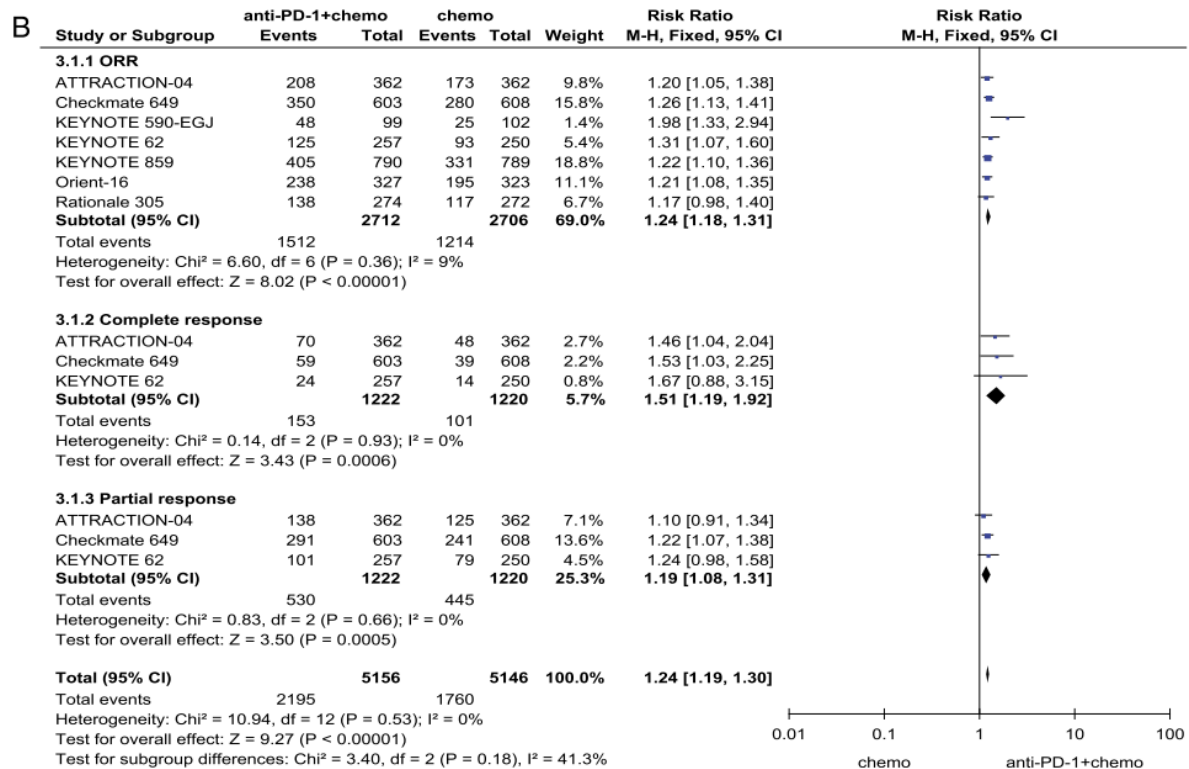


**Figure 2.** Pooled analysis of Overall Survival for anti-PD-1 plus chemotherapy compared to chemotherapy. (A) Pooled analysis forest plots showing overall survival for all randomised patients, CPS  $\geq 1$ , CPS  $\geq 5$ , CPS  $\geq 10$ . (B) Subgroup analysis forest plots illustrating the effect of age, sex and region on overall survival for all randomised patients. CPS, combined positive score; PD-1, programmed death 1; SE, standard error.

### Pooled analysis of PFS comparing chemotherapy plus antiPD-1 with chemotherapy

Pooling the PFS showed that PD-1 inhibitor plus chemotherapy reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HR=0.72; 95% CI: 0.67–0.77,  $P < 0.01$ ; and heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.44$ ). Patients that over-expressed PDL1 had better PFS. Patients with CPS greater than or equal to 10 (HR=0.60; 95% CI: 0.50–0.72,  $P < 0.01$ ) had the best PFS compared with patients with CPS greater than or equal to 5 (HR=0.66; 95% CI: 0.56–0.77,  $P < 0.01$ ) and CPS greater than or equal to 1 (HR= 0.75; 95% CI: 0.69–0.81,  $P < 0.01$ ). CPS was positively correlated with PFS. (Fig. 3 a).

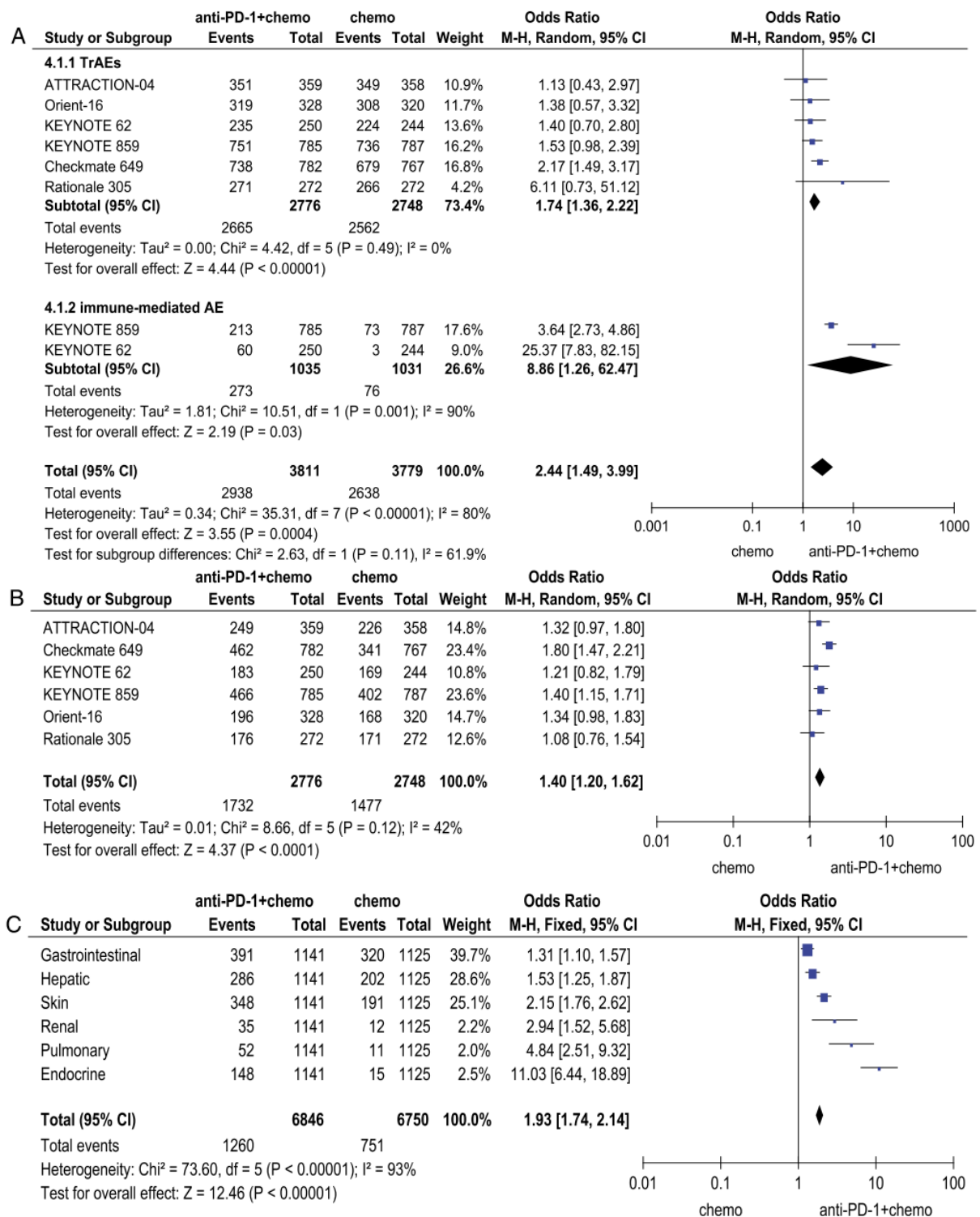




**Figure 3.** (A) Pooled analysis forest plots showing progression-free survival for all randomised patients, CPS  $\geq 1$ , CPS  $\geq 5$ , CPS  $\geq 10$ . (B) Pooled risk ratio (RR) for objective response rate (ORR), ORR subgroup (complete response vs. partial response) comparing anti-PD-1 plus chemotherapy with chemotherapy. CPS, combined positive score; PD-1, programmed death 1; SE, standard error.

### TrAEs comparing chemotherapy plus anti-PD-1 with chemotherapy

The pooling TrAEs [odds ratio (OR)= 1.74, 95% CI: 1.36–2.22,  $P < 0.01$ ] and immune-mediated adverse events (OR = 8.86, 95% CI: 1.26–62.47,  $P < 0.01$ ) exhibited a statistically significant difference (Fig. 4 a). Again, results showed that the difference of grade 3–5 serious adverse events between two groups was statistically significant (OR=1.40, 95% CI: 1.20–1.62,  $P < 0.01$ ) PD-1 inhibitors plus chemotherapy caused higher serious treatment-related adverse events (Fig. 4 b). Immune-mediated adverse events of the PD-1 inhibitor plus chemotherapy mainly involves endocrine, pulmonary and renal systems and etc. (Fig. 4 c).



**Figure 4.** Pooled analysis of treatment-related adverse effects (TrAEs) Comparing chemotherapy plus anti-PD-1 with chemotherapy. (A) Pooled odds ratio (OR) for the incidence of all treatment-related adverse events and immune-mediated adverse events. (B) Pooled OR for the incidence of grade 3 or higher treatment-related adverse events. (C) Pooled OR for subgroups of the immune-mediated adverse events. PD-1, programmed death 1.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study shows that patients receiving PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy have better survival endpoints in advanced GC/GEJC, especially for patients with positive PDL1 expression, in Asia, in men and under 65 years of age. It also improves OS and PFS; however, the toxicities of immunotherapy in combination with chemotherapy cannot be

ignored. From an efficacy point of view, immune checkpoint combination chemotherapy needs further trials to benefit patients with specific molecular subtypes and genomic alterations in a controlled and safe manner.

#### *Kommentare zum Review*

Es liegen weitere Publikationen zu dem gleichen Thema mit weitgehend vergleichbaren Ergebnissen vor:

- Lee CK et al., 2025 [5]
- Lin Y et al., 2025 [11]
- Piao et al., 2025 [14]
- Pu et al., 2025 [15]
- Zhang L et al. 2024 [17]

---

#### **Ji X et al., 2025 [4].**

Efficacy and safety of pembrolizumab in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

to critically assess pembrolizumab's efficacy and safety, both as monotherapy and in combination with chemotherapy, for patients with advanced, unresectable GC or GEJ cancer

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients diagnosed with advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer

##### Intervention:

- Pembrolizumab administered alone or in combination with chemotherapy (die vorliegende Extraktion fokussiert nur auf Kombination mit Chemotherapie)

##### Komparator:

- Placebo, chemotherapy alone

##### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Web of Science from their inception to October 31, 2024

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB

## Ergebnisse

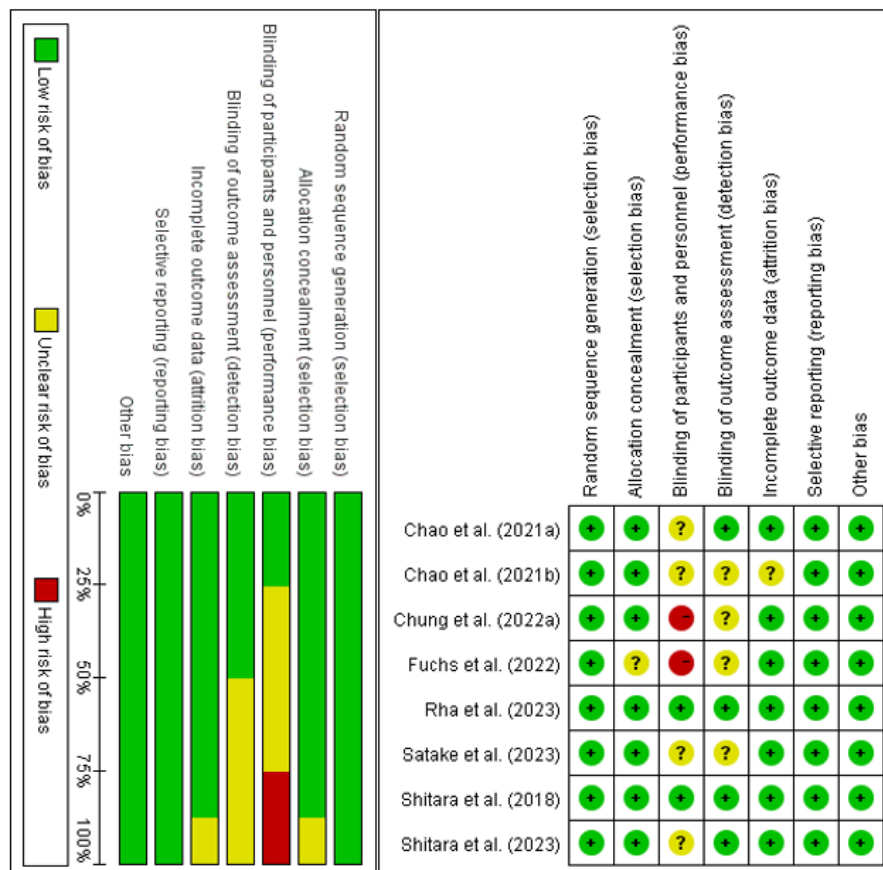
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Among the included studies, eight were RCTs, of which six compared pembrolizumab monotherapy with chemotherapy, and four compared pembrolizumab combined with chemotherapy against chemotherapy alone

### Charakteristika der Population/Studien:

| Study                 | Country/Region      | Study Design | Subjects (intervention / control) | Mean age (intervention / control)     | Intervention detail                                 |               |
|-----------------------|---------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
|                       |                     |              |                                   |                                       | Intervention group                                  | Control group |
| Chao et al. (2021)    | Multinational study | RCT          | 27 (15/12)                        | 67±10 vs. 63±8                        | Pembrolizumab                                       | Chemotherapy  |
|                       |                     |              | 50 (14/17/19)                     | 62±8.75 vs. 67±6 vs. 69±13.5          | (a) Pembrolizumab<br>(b) Pembrolizumab+Chemotherapy | Chemotherapy  |
| Rha et al. (2023)     | Multinational study | RCT          | 1579 (790/789)                    | 61±11.1 vs. 62±12.6                   | Pembrolizumab+Chemotherapy                          | Chemotherapy  |
| Satake et al. (2023)  | Multinational study | RCT          | 187 (62/64/61)                    | 64.5±13.8 vs. 65.0±12.3 vs. 67.0±12.0 | (a) Pembrolizumab<br>(b) Pembrolizumab+Chemotherapy | Chemotherapy  |
|                       |                     |              |                                   |                                       | Pembrolizumab+Chemotherapy                          | Chemotherapy  |
| Shitara et al. (2023) | Multinational study | RCT          | 804 (402/402)                     | 64±10.4 vs. 63±10.4                   | Pembrolizumab+Chemotherapy                          | Chemotherapy  |

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- OS
  - Pembrolizumab combined with chemotherapy (4 studies, 2544 patients) provided a homogeneous OS benefit (MD = 1.92, 95% CI: 0.94, 2.91,  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.658$ )
- PFS
  - combination therapy showed no effect (MD = 5.80, 95% CI: -0.79, 12.38;  $I^2 = 99.4\%$ ,  $p < 0.001$ ).
- Safety
  - pembrolizumab combined with chemotherapy (3 studies, 4966 patients) showed no significant difference compared to control groups (OR = 1.01, 95% CI: 0.90, 1.13;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.923$ ).

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

First, pembrolizumab combined with chemotherapy significantly improved OS and ORR compared to chemotherapy alone, underscoring its potential to enhance prognosis in advanced disease. These results suggest a synergistic effect when pembrolizumab is incorporated into standard chemotherapy regimens.

### *Kommentare zum Review*

Es liegen weitere Publikationen zu dem gleichen Thema mit weitgehend vergleichbaren Ergebnissen vor:

- Mansoor H et al., 2025 [13].
- Li J et al., 2024 [9].

---

### **Lei X et al., 2024 [6].**

Efficacy and safety of Nivolumab in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

### **Fragestellung**

Nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, has shown promise in treating advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction cancer. This meta-analysis aims to evaluate the efficacy and safety of Nivolumab, alone and in combination with chemotherapy, in this patient population.

### **Methodik**

#### Population:

- patients diagnosed with advanced-stage gastric cancer or gastroesophageal junction cancer

#### Intervention:

- Nivolumab alone or in combination with chemotherapy (die vorliegende Extraktion fokussiert nur auf Kombination mit Chemotherapie)

#### Komparator:

- Placebo or chemotherapy alone

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AE

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI). The search period spanned from the inception of each database up to June 3, 2024

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- four studies involved Nivolumab combined with chemotherapy against chemotherapy alone

##### Charakteristika der Population/Studien:

| Study                   | Country/Region             | Subjects (intervention/control) | Mean age (intervention/control) | Type of disease                                          | Intervention detail                                                                                                                                                                                      |               |
|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                         |                            |                                 |                                 |                                                          | Intervention group                                                                                                                                                                                       | Control group |
| Boku et al. (2019)      | Japen, South Korea         | 40 (21/19)                      | 61.0±29.6 vs. 65.0±30.4         | Advanced unresectable stomach or gastroesophageal cancer | Nivolumab + Chemotherapy: 360 mg every three weeks; SOX or CapeOX                                                                                                                                        | Chemotherapy  |
| Janjigian et al. (2024) | Multinational              | 1581 (789/792)                  | 62±11.1 vs. 61±11.1             | Advanced unresectable stomach or gastroesophageal cancer | Nivolumab+Chemotherapy: 360 mg every three weeks or 240 mg every two weeks; XELOX (capecitabine and oxaliplatin) every three weeks or FOLFOX (leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin) every two weeks | Chemotherapy  |
| Liu et al. (2022)       | China                      | 208 (99/109)                    | 61±15 vs. 60±16                 | Advanced unresectable stomach or gastroesophageal cancer | Nivolumab+Chemotherapy: 360 mg every three weeks or 240 mg every two weeks; XELOX (capecitabine and oxaliplatin) every three weeks or FOLFOX (leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin) every two weeks | Chemotherapy  |
| Kang et al. (2022)      | Japen, South Korea, Taiwan | 724 (362/362)                   | 64±15.3 vs. 65±15.5             | Advanced unresectable stomach or gastroesophageal cancer | Nivolumab+Chemotherapy: 360 mg every three weeks or 240 mg every two weeks; XELOX (capecitabine and oxaliplatin) every three weeks or FOLFOX (leucovorin, fluorouracil, and                              | Chemotherapy  |

oxaliplatin) every two  
weeks

### Qualität der Studien:

| Study                   | Randomization process | Deviations from intended interventions | Missing outcome data | Measurement of the outcome | Selection of the reported result | Overall Bias  |
|-------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------|
| Boku et al. (2019)      | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Janjigian et al. (2024) | Low                   | Some concerns                          | Low                  | Low                        | Some concerns                    | Some concerns |
| Liu et al. (2022)       | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Kang et al. (2022)      | Low                   | Some concerns                          | Some concerns        | Low                        | Low                              | Some concerns |

### Studienergebnisse:

- OS
  - Nivolumab combined with chemotherapy (3 studies, 2513 patients) significantly improved OS (MD = 2.06, 95% CI: 0.56, 3.57)
- PFS
  - Nivolumab combined with chemotherapy (4 studies, 2553 patients) (MD = 1.53, 95% CI: 0.32, 1.06) significantly extended PFS
- Safety
  - Nivolumab combined with chemotherapy (4 studies, 2518 patients) did not significantly increase AE risk (RR = 1.03, 95% CI: 0.97, 1.09)
  - Nivolumab combined with chemotherapy (4 studies, 2518 patients) (RR = 1.20, 95% CI: 1.09, 1.33) significantly increased the risk of grade  $\geq 3$  AEs.

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

Nivolumab combined with chemotherapy significantly improved OS and PFS compared to the control groups, highlighting their potential to enhance prognosis in advanced disease. Nivolumab monotherapy and combination therapy both demonstrated notable efficacy in extending survival outcomes. Second, while Nivolumab interventions were effective, they were also associated with an increased risk of AEs and grade  $\geq 3$  AEs. Subgroup analysis indicated that Nivolumab monotherapy significantly elevated the risk of overall AEs compared to placebo, whereas Nivolumab combined with chemotherapy did not significantly increase overall AEs compared to chemotherapy alone. However, both Nivolumab monotherapy and combination therapy significantly increased the risk of grade  $\geq 3$  AEs.

---

### **Cai T et al., 2024 [1].**

Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis.

### **Fragestellung**

to compare the efficacy and safety of first-line treatments for gastric cancer.

### **Methodik**

#### Population:

- untreated, HER2-negative, unresectable advanced (stage III/IV) gastric or GEJ adenocarcinoma confirmed either histologically or cytologically

Intervention/Komparator:

- any two or more different means of first-line treatments for patients with HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov, ranging from January 1, 2000 to May 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool (RoB-2)

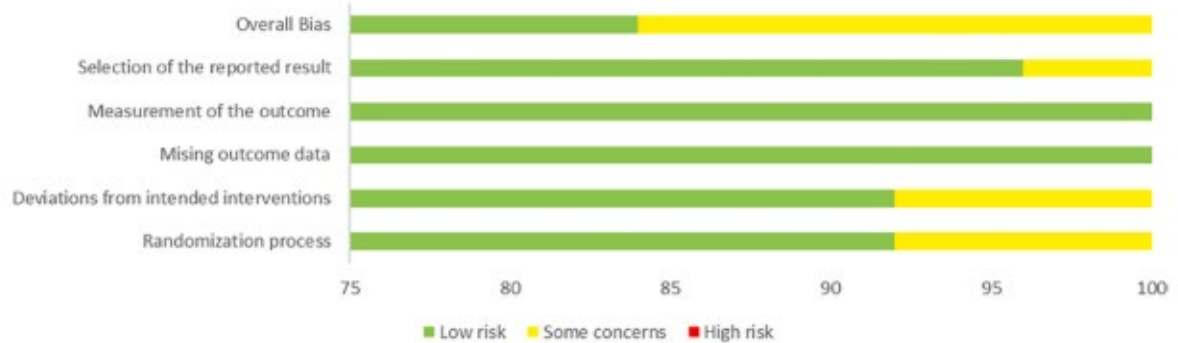
**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies including 14389 patients and 23 first-line treatments

## Qualität der Studien:

A



B

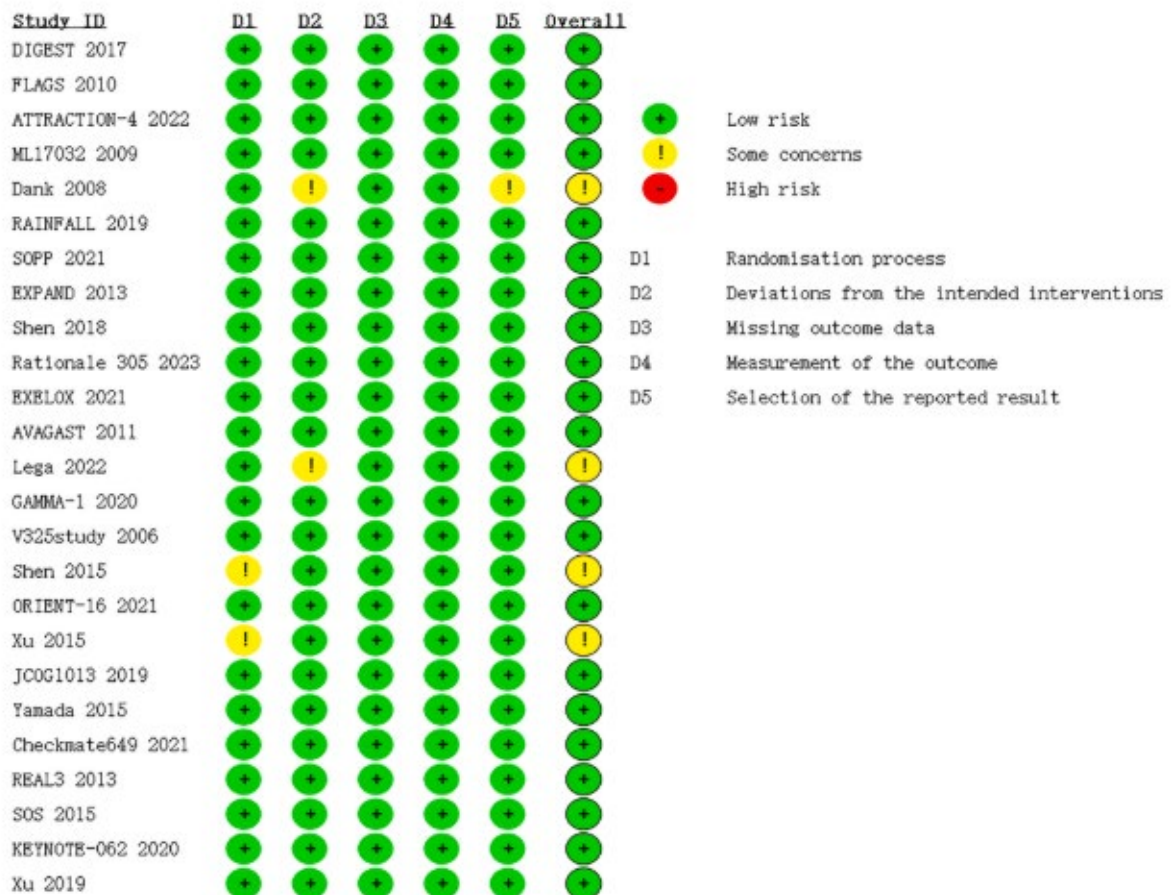


Fig. 2. Risk of bias assessment.

## Studienergebnisse:

Hinweis: Ergebnisdarstellung -sofern möglich - fokussiert auf zugelassene Arzneimittel.

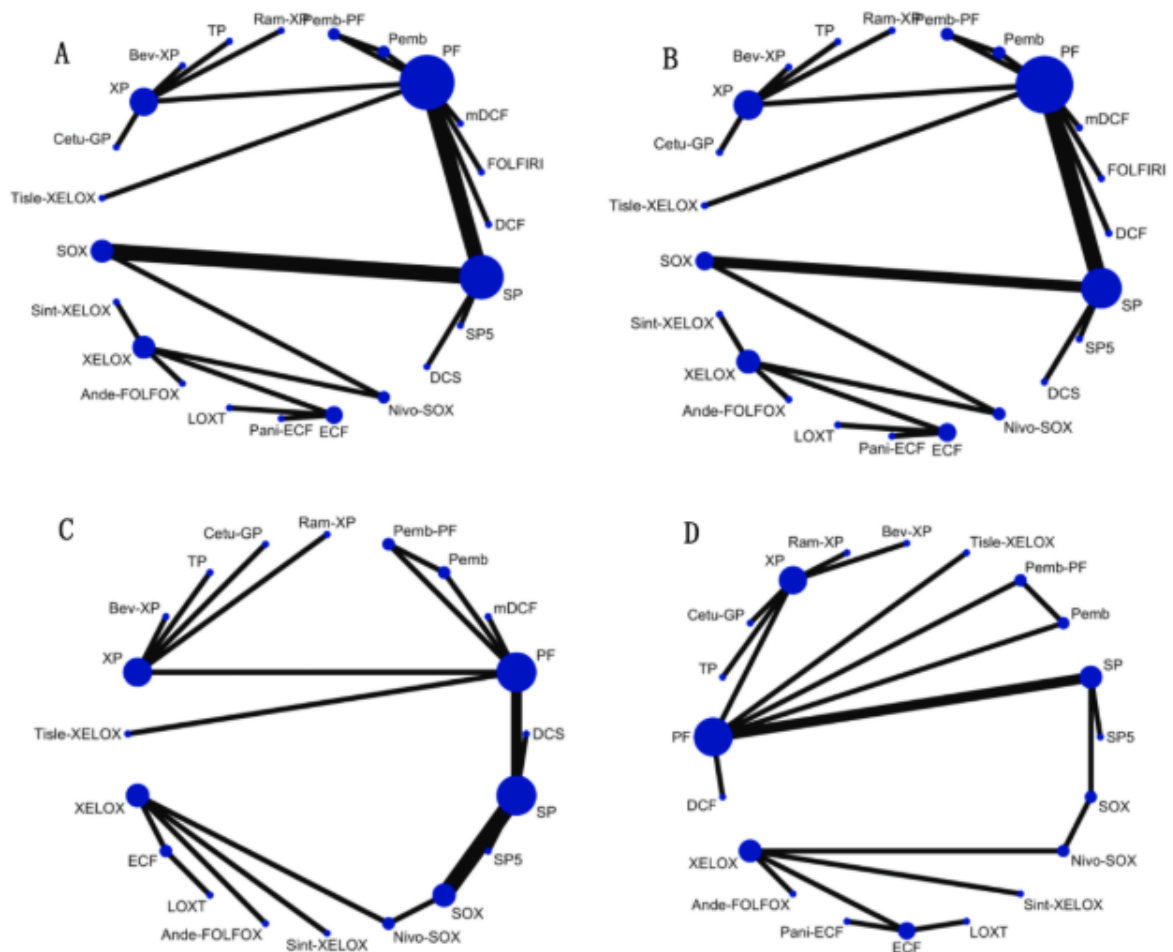


Fig. 3. Network diagram. Network diagram of comparison on different outcomes in different treatment groups for patients with HER2-negative advanced GC. (A) Comparison of network diagrams for OS in HER2-negative advanced GC. (B) Comparison of network diagrams for ORR in HER2-negative advanced GC. (C) Comparison of network diagrams for PFS in HER2-negative advanced GC. (D) Comparison of network diagram for grade 3 or higher adverse events in patients with HER2-negative advanced GC.

- Nivolumab plus tegafur (S-1) plus oxaliplatin (Nivo-SOX) and tislelizumab plus capecitabine plus oxaliplatin (Tisle-XELOX) were also found to be better than PF in providing OS benefit (HR = 0.73, 95%CI: 0.57–0.93 and HR = 0.74, 95% CI: 0.59–0.93, respectively).
- Nivo-SOX and Tisle-XELOX were also found to be better to PF in providing PFS benefit (HR = 0.58, 95%CI: 0.42–0.80 and HR = 0.67, 95%CI: 0.54–0.82, respectively).
- OS:
  - In terms of OS patients who received immunotherapy combinations were more likely to obtain greater OS benefit than those who received chemotherapy alone
    - Nivo-SOX and TisleXELOX was also found to be better to PF in providing OS benefit (HR = 0.73, 95%CI: 0.57–0.93 and HR = 0.74, 95%CI: 0.59–0.93, respectively).
    - However, Pemb-PF was the only immunotherapy regimen that did not benefit from OS compared to standard chemotherapy. In addition, the three-drug combination regimen of reduced-dose chemotherapy (mDCF) was superior to the PF regimen (HR = 0.71, 95%CI: 0.52–0.97).
    - Similarly, (...) Nivo-SOX all show greater benefits compared to XELOX ((...) Nivo-SOX vs. XELOX [HR = 0.79, 95%CI: 0.71–0.88]).

- PFS:
  - Immune checkpoint inhibitor (ICI) with chemotherapy also revealed consistently better PFS than standard chemotherapy except Pemb-PF.
  - Nivo-SOX and Tisle-XELOX was also found to be better to PF in providing PFS benefit (HR = 0.58, 95%CI: 0.42–0.80 and HR = 0.67, 95%CI: 0.54–0.82, respectively).
  - The three-drug chemotherapy regimen did not significantly improve patients' PFS compared to the PF regimen. The only exception was mDCF, which was found to have better PFS than standard chemotherapy (HR = 0.58, 95%CI: 0.42–0.80).
- ORR:
  - the combination of immunotherapy and chemotherapy seemed to have not achieved the expected results in OS or PFS. In general, the combined treatment strategy was superior to the dual drug chemotherapy scheme, whether it was immunotherapy combined with chemotherapy or chemotherapy combined with targeted therapy except TP and XP. As expected, Pemb was still the worst solution for improving ORR.
- Safety:
  - Compared to standard chemotherapy, Pemb had the least toxicity and the best safety profile, whereas Pani-ECF (SUCRA, 83.7%) was noted with the most grade 3 or higher adverse events, and ECF (SUCRA, 80%) was second only to Pani-ECF
  - The three-drug chemotherapy regimen had the strongest toxic response, ranking in the top four. In addition, compared with standard chemotherapy, both immunotherapy combined with chemotherapy and targeted therapy combined with chemotherapy had increased toxicity.

#### Ranking analysis:

- The ranking results were consistent with the direct and indirect pooled results obtained using HR and OR, implying the stability and reliability of the framework. For patients with HER-2 negative advanced gastric cancer, Sint-XELOX was most likely to be ranked first for overall survival and progression-free survival, TP for ORR, and PaniECF for adverse events of grade 3 or higher. Besides, not only could SintXELOX achieve excellent clinical efficacy, but its safety or toxicity had not significantly increased. Conversely, although Pemb had the lowest toxicity, its efficacy was not satisfactory, especially with PFS ranking at the bottom.

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

The treatment strategies of advanced HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma have significantly changed over the past few years, mainly due to the rapid development of immunotherapy. Immunotherapy combined with chemotherapy is now considered the standard first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. In our network meta-analysis, all immunotherapy combined with chemotherapy demonstrated greater OS and PFS benefits compared to standard chemotherapy, except for the combination therapy strategy based on pembrolizumab. These findings could supplement the current treatment standard and strengthen the design of trials of gastric or GEJ adenocarcinoma with advanced HER2-negative in the future.

---

**Ma X et al., 2023 [12].**

Efficacy and safety of combination chemotherapy regimens containing taxanes for first-line treatment in advanced gastric cancer

**Fragestellung**

In view of the inconsistent efficacy results of the current studies on the combination of taxanes and basic chemotherapy regimen for AGC, we performed a meta-analysis to analyze the efficacy and safety of basic chemotherapy regimen combined with or without taxanes in the first-line treatment of patients with AGC.

**Methodik**Population:

- cytological or histopathological diagnosis of untreated AGC

Intervention/Komparator:

- comparing taxanes combined with basic chemotherapy and basic chemotherapy without taxanes;

Endpunkte:

- objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR), and the hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals (95% CI) of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- August 1, 2021
- PubMed, PMC, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE databases, as well as the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Medical Oncology (ESMO) databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration tool

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 studies involving 2263 patients

## Charakteristika der Population/Studien:

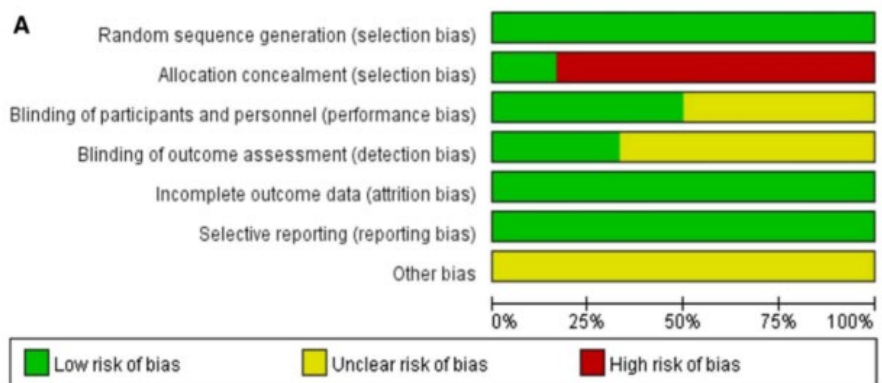
**Table 1** Characteristics of the included studies

| Study/<br>Year   | Trial     | Region  | Phase | Regimens                                                  | Num-<br>ber of<br>patients | Median OS<br>(months)                                         | Median PFS<br>(months)                                       | ORR (%)  | DCR (%)  |
|------------------|-----------|---------|-------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|----------|
| Koizumi 2013     | START     | Asian   | III   | Docetaxel + S-1 vs.<br>S-1                                | 316<br>323                 | 12.5<br>10.8<br>(HR 0.84, 95%<br>CI 0.71–0.99,<br>$p=0.032$ ) | 5.3<br>4.2<br>(HR 0.77, 95%<br>CI 0.65–0.90,<br>$p<0.001$ )  | 29<br>20 | –        |
| Wang<br>2015     | CASPIAN   | Asian   | III   | Docetaxel + cis-<br>platin + 5-Fu vs.<br>cisplatin + 5-Fu | 121<br>122                 | 10.2<br>8.5<br>(HR 0.71, 95%<br>CI 0.52–0.97,<br>$p=0.0319$ ) | 7.2<br>4.9<br>(HR 0.58, 95%<br>CI 0.42–0.80,<br>$p=0.0008$ ) | 41<br>34 | –        |
| Vancutsem2006    | V325      | Western | III   | Docetaxel + cis-<br>platin + 5-Fu vs.<br>cisplatin + 5-Fu | 227<br>230                 | 9.2<br>8.6<br>(HR 0.78, 95%<br>CI 0.63–1.00,<br>$p=0.02$ )    | 5.6<br>3.7<br>(HR 0.68, 95%<br>CI 0.55–0.84,<br>$p<0.001$ )  | 36<br>25 | 65<br>55 |
| Wang<br>2013     | CA184-041 | Asian   | II    | paclitaxel + S-1 vs.<br>S-1                               | 41<br>41                   | 14<br>11<br>(HR 0.55, 95%<br>CI 0.34–0.90,<br>$p=0.02$ )      | 6<br>4<br>(HR 0.60, 95% CI<br>0.37–0.97, $p=$<br>0.04)       | 46<br>24 | 85<br>66 |
| Yamada<br>2019   | JCOG1013  | Asian   | III   | docetaxel + cis-<br>platin + S-1 vs.<br>cisplatin + S-1   | 371<br>370                 | 14.2<br>15.3<br>(HR 1.01 95%<br>CI 0.86–1.18),<br>$p=0.47$ )  | 7.4<br>6.5<br>(HR 0.99, 95%<br>CI 0.86–1.15,<br>$p=0.92$ )   | 36<br>33 | 46<br>38 |
| Nakajima<br>2020 | JCOG1108  | Asian   | III   | pacli-<br>taxel + 5-FU + LV<br>vs. 5-FU + LV              | 50<br>51                   | 7.3<br>6.1<br>(HR 0.79 95%<br>CI 0.60–1.05,<br>$p=0.145$ )    | 5.4<br>1.9<br>(HR 0.64 95%<br>CI 0.43–0.96,<br>$p=0.029$ )   | –        | –        |

PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DCR disease control rate, HR hazard rate, CI confidence interval

## Qualität der Studien:

**Fig. 2** Assessment of risk of bias. **A** Risk of bias summary. **B** Risk of bias graph



**B**

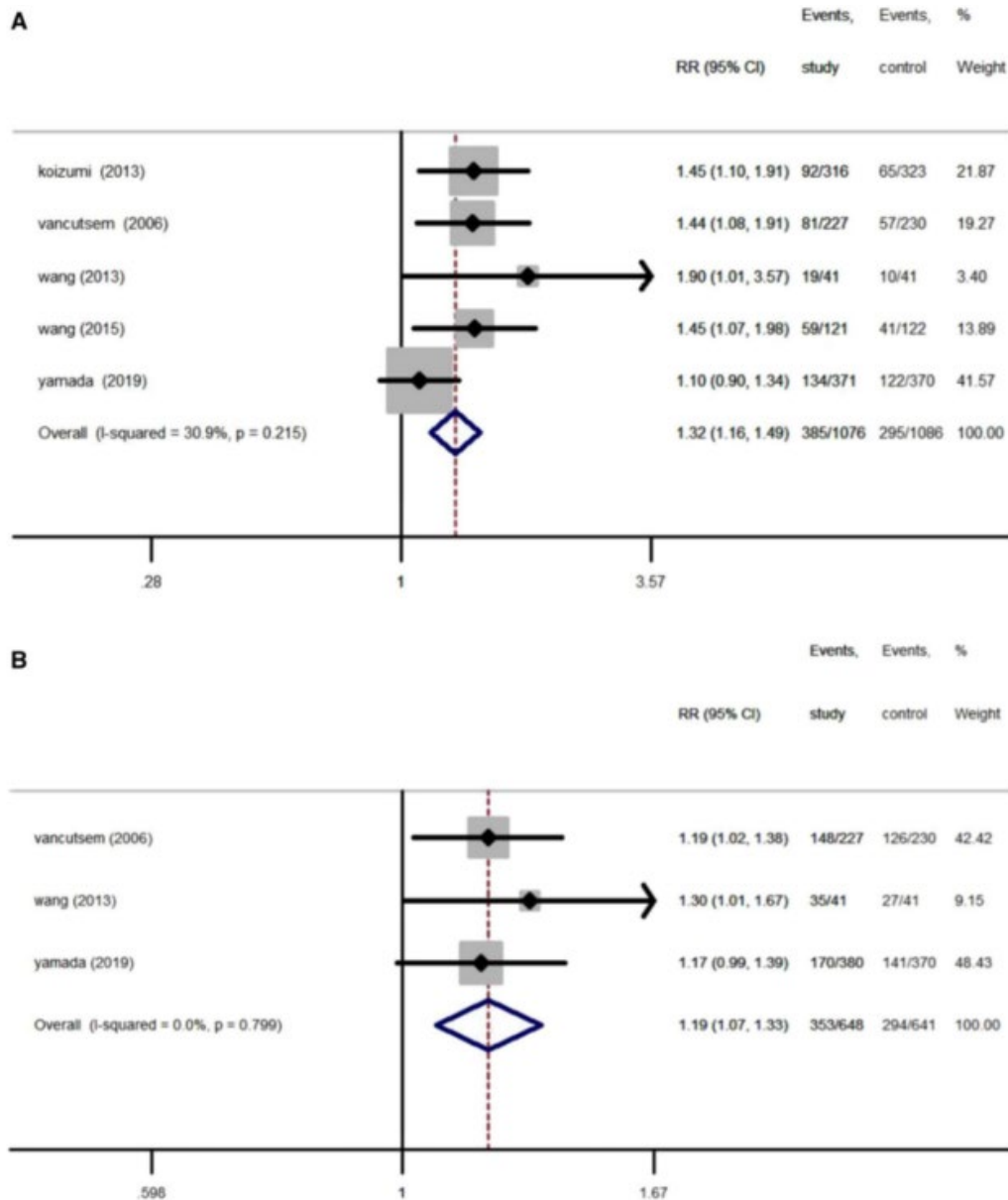
|  | yanada 2019 | wang 2015 | wang 2013 | vancutsem 2006 | nakajima 2020 | kozumi 2013 |                                                           |
|--|-------------|-----------|-----------|----------------|---------------|-------------|-----------------------------------------------------------|
|  | +           | +         | +         | +              | +             | +           | Random sequence generation (selection bias)               |
|  | +           | +         | +         | +              | +             | +           | Allocation concealment (selection bias)                   |
|  | ?           | ?         | +         | +              | ?             | +           | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
|  | ?           | ?         | +         | +              | ?             | ?           | Blinding of outcome assessment (detection bias)           |
|  | +           | +         | +         | +              | +             | +           | Incomplete outcome data (attrition bias)                  |
|  | +           | +         | +         | +              | +             | +           | Selective reporting (reporting bias)                      |
|  | ?           | ?         | ?         | ?              | ?             | ?           | Other bias                                                |

### Studienergebnisse:

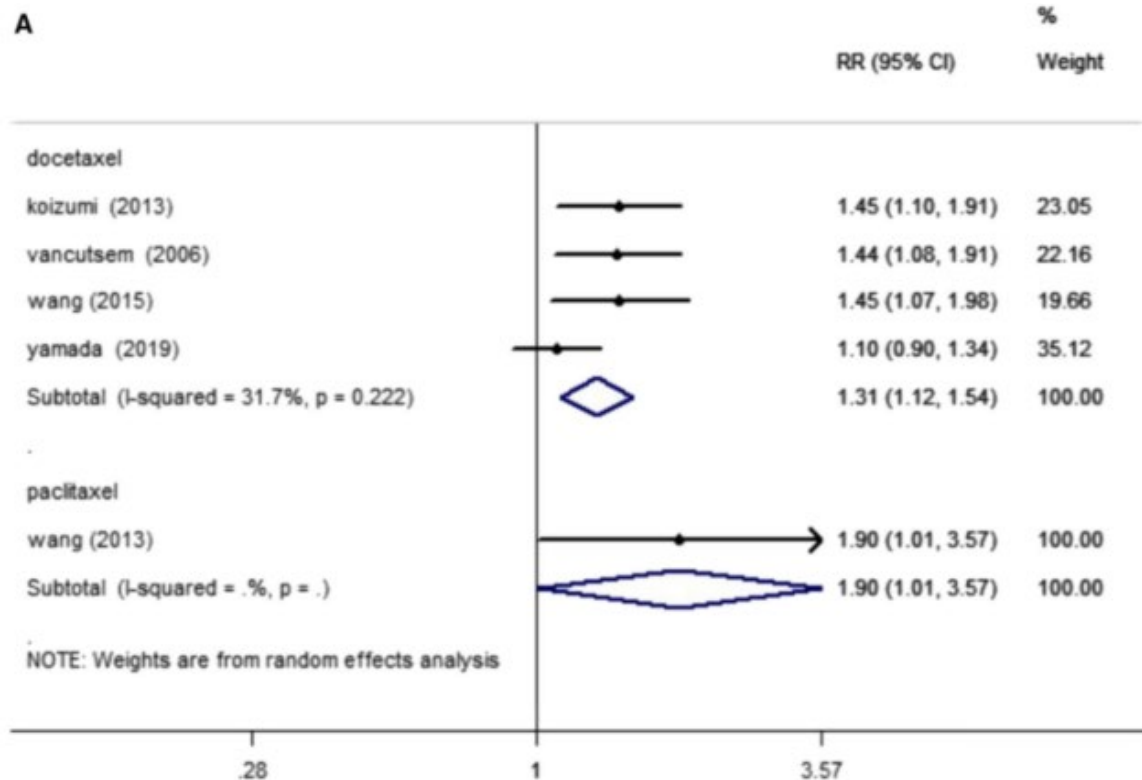
| Certainty assessment |                   |              |               |              |             |                      | N° of patients   |                  | Effect                 |                                               | Certainty     | Importance |
|----------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------------------------------|---------------|------------|
| N° of studies        | Study design      | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Taxanes          | Non-taxanes      | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                             |               |            |
| ORR                  |                   |              |               |              |             |                      |                  |                  |                        |                                               |               |            |
| 5                    | randomised trials | not serious  | serious       | not serious  | not serious | none                 | 385/1074 (35.8%) | 295/1086 (27.2%) | RR 1.32 (1.16 to 1.49) | 12 more per 1,000 (from 52 fewer to 91 more)  | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT  |
| DCR                  |                   |              |               |              |             |                      |                  |                  |                        |                                               |               |            |
| 5                    | randomised trials | not serious  | serious       | not serious  | not serious | none                 | 353/639 (55.2%)  | 294/641 (45.9%)  | RR 1.21 (1.08 to 1.34) | 42 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 93 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT  |
| PFS                  |                   |              |               |              |             |                      |                  |                  |                        |                                               |               |            |
| 6                    | randomised trials | not serious  | serious       | not serious  | not serious | none                 | -/0              | -/0              | HR 0.87 (0.80 to 0.95) | 1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 1 fewer)   | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT  |
| OS                   |                   |              |               |              |             |                      |                  |                  |                        |                                               |               |            |
| 6                    | randomised trials | not serious  | serious       | not serious  | not serious | none                 | -/0              | -/0              | HR 0.93 (0.89 to 0.97) | 1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 1 fewer)   | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT  |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

**Fig. 10** Summary of GRADE on evidences of outcomes

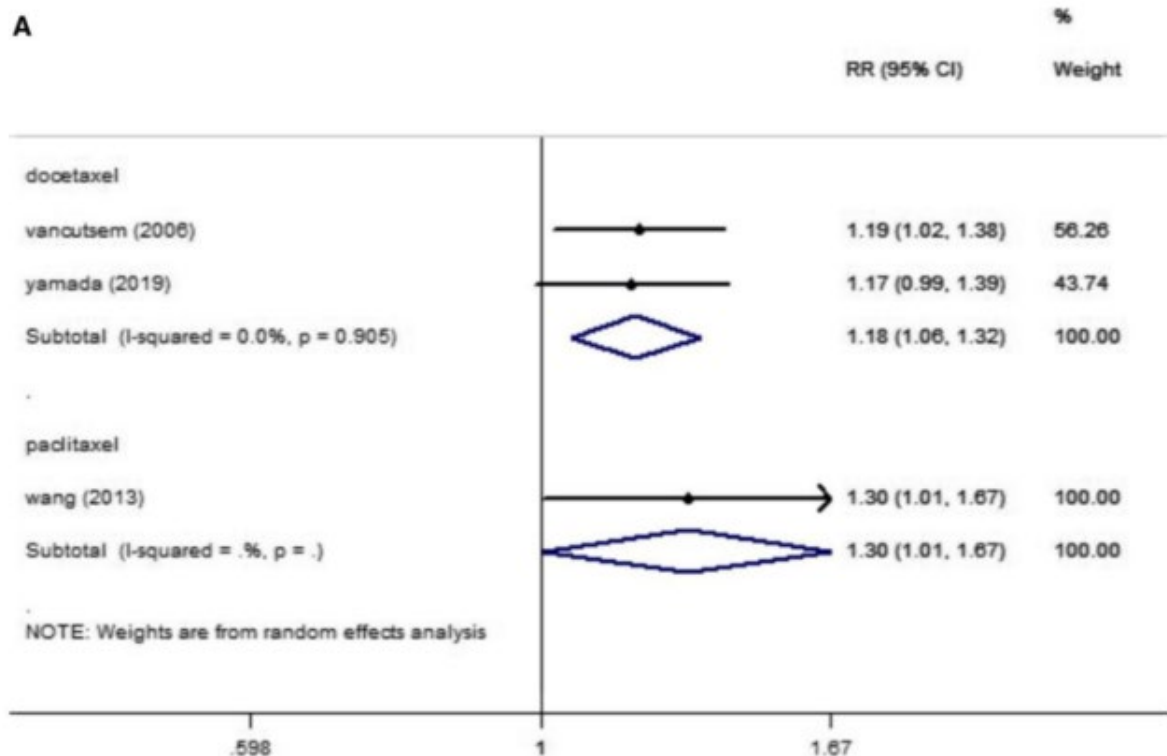


**Fig. 3** Forest plot and pooled RR and 95% CI for ORR (A) and DCR (B): "taxanes combined with basic chemotherapy" versus "chemotherapy without taxanes". RR, relative ratio; CI, confidence interval



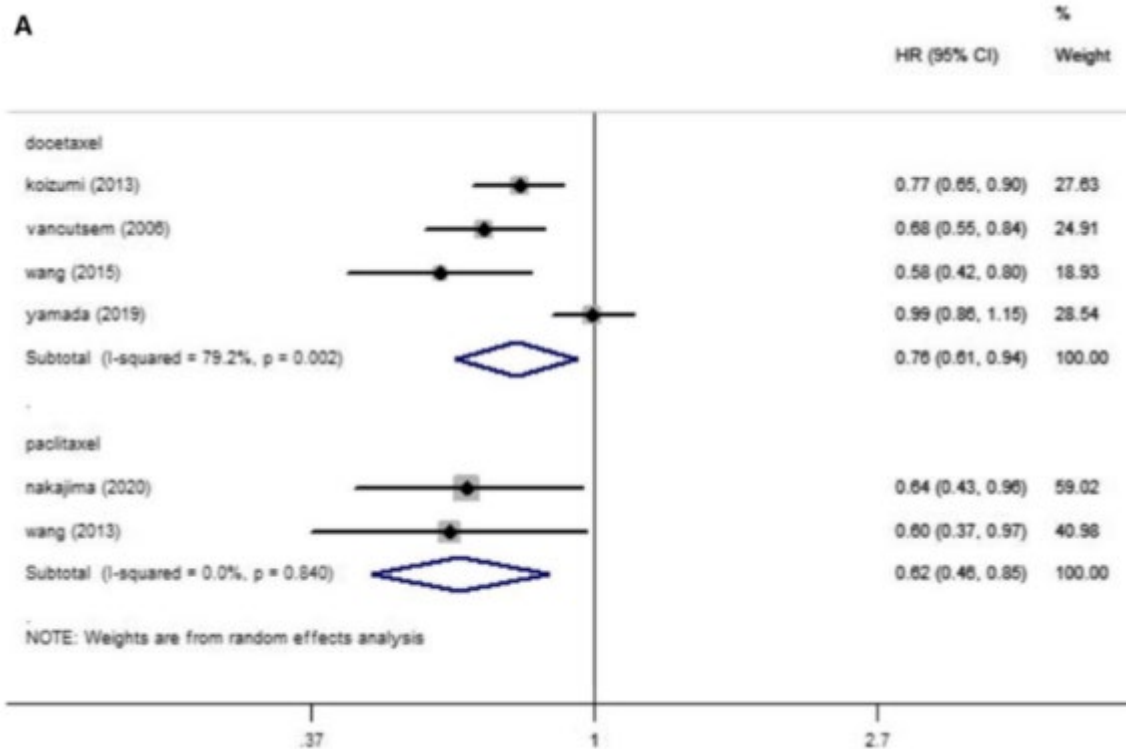
**Fig.4** Forest plot and pooled RR and 95% CI for subgroup ORR: "taxanes combined with basic chemotherapy" versus "chemotherapy without taxanes". RR risk ratios, CI confidence intervals, ORR objec-

tive response rate. (A ORR of subgroups of paclitaxel or docetaxel combined with basic chemotherapy; B ORR of subgroups of the Westerners and Asians)



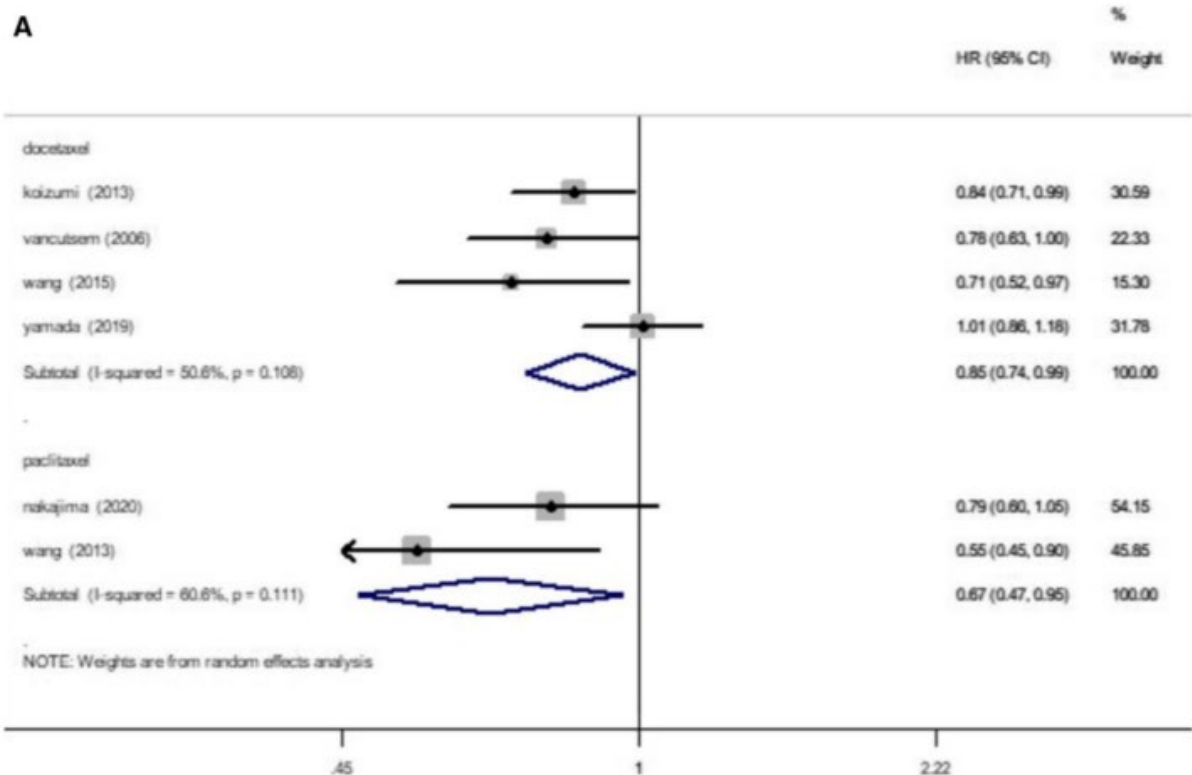
**Fig.5** Forest plot and pooled RR and 95% CI for subgroup DCR: "taxanes combined with basic chemotherapy" versus "chemotherapy without taxanes". RR risk ratios, CI confidence intervals, DCR dis-

ease control rate. (A DCR of subgroups of paclitaxel or docetaxel combined with basic chemotherapy; B DCR of subgroups of the Westerners and Asians)



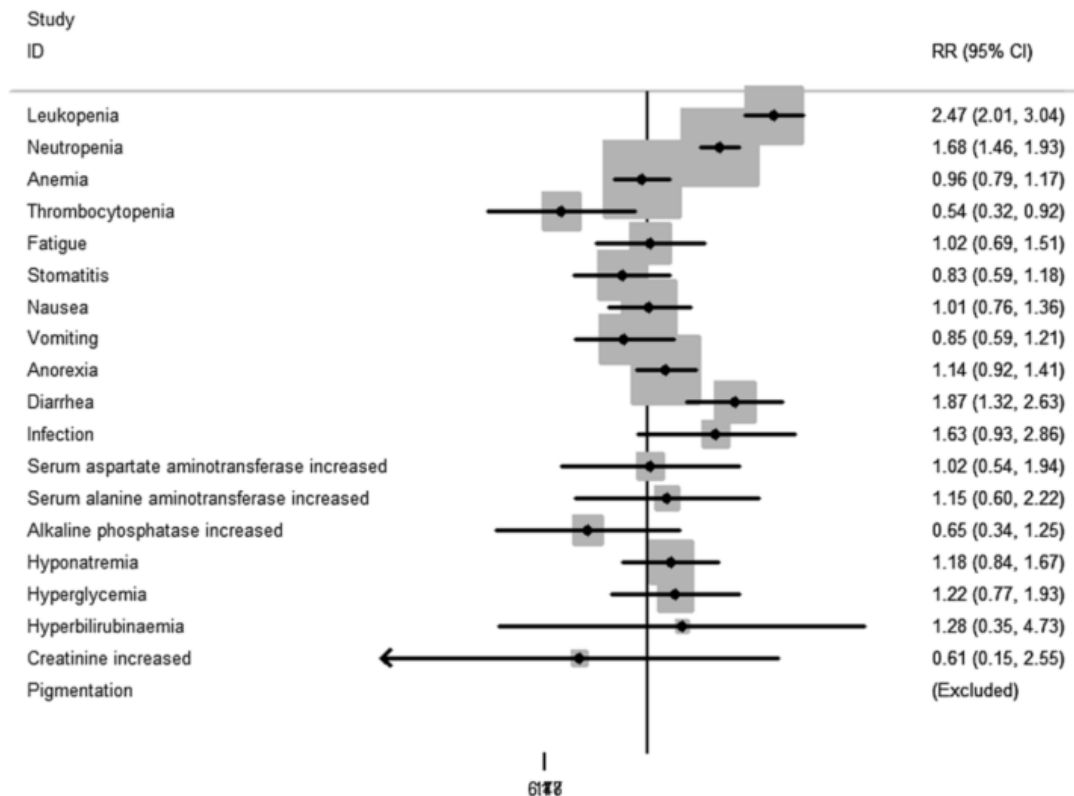
**Fig. 7** Forest plot and pooled HR and 95% CI for subgroup PFS: "taxanes combined with basic chemotherapy" versus "chemotherapy without taxanes". HR hazard ratios, CI confidence intervals, PFS pro-

gression-free survival. (A PFS of subgroups of paclitaxel or docetaxel combined with basic chemotherapy; B PFS of subgroups of the Westerners and Asians)



**Fig. 8** Forest plot and pooled HR and 95% CI for subgroup OS: "taxanes combined with basic chemotherapy" versus "chemotherapy without taxanes". HR hazard ratios, CI confidence intervals, OS over-

all survival. (A: OS of subgroups of paclitaxel or docetaxel combined with basic chemotherapy; B: OS of subgroups of the Westerners and Asians)



**Fig. 9** RR of high-grade toxic side effects in patients with advanced gastric cancer treated with taxanes combined with basic chemotherapy

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Regardless of paclitaxel or docetaxel, the ORR and DCR of combined treatment were superior to those of non-taxanes, but the effect of docetaxel combination was relatively better. It has been reported that although taxanes drugs have many similarities in pharmacological characteristics and mechanisms of action, such as microtubule stabilizers and cell cycle inhibitors, there are significant differences between them. Preclinical studies have shown that docetaxel has stronger affinity for microtubules, longer plasma half-life, and longer intracellular retention time than paclitaxel [27], which is also consistent with our results.

Taxanes combined with basic chemotherapy are superior to basic chemotherapy without taxanes in ORR, DCR, OS and PFS. Further research is needed to explore the action mechanism of taxanes in the treatment of AGC patients and adjust the scheme to reduce toxic and side effects, so as to improve clinical benefits and improve the prognosis of patients.

### 3.3 Leitlinien

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2025 [7,8].**

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie

#### **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:

- Bis Juli 2024

##### LoE

- Zur Klassifikation Stärke der Evidenz (LoE, Level of Evidence) der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet.

##### GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| O               | Empfehlung offen  | kann           |

#### **Empfehlungen**

## 12.1 Medikamentöse Tumorthherapie

| 12.2                           | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                        | modifiziert 2025 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine medikamentöse Tumorthherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [769], [770], [771], [772], [773], [774], [775], [776], [777], [778]                                                                                                                                                                              |                  |
|                                | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                   |                  |

### Hintergrund

Im Vergleich mit den supportiven Maßnahmen („best supportive care“, BSC) konnten für die systemische Chemotherapie nicht nur eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenszeit (HR 0,39; 95 % KI, 0,28-0,52) [778], [770], [771], [772], [779], [780], sondern auch ein längerer Erhalt der Lebensqualität [770], eine bessere Symptomkontrolle, und eine Verbesserung des Allgemeinzustands [770], [774] nachgewiesen werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in diese Studien ausschließlich Patienten mit Allgemeinzustand ECOG 0-2 eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 3) und/oder sehr hohem Lebensalter ist der Nutzen einer systemischen Chemotherapie nicht belegt [775] und die Therapie oftmals auch nicht durchführbar [781].

Das mittlere Erkrankungsalter für das Magenkarzinom in Deutschland liegt gegenwärtig bei 70 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen [3], [782]. Im Gegensatz dazu liegt das mediane Alter der in die meisten klinischen Studien eingeschlossenen Patienten zwischen 55 und 65 Jahren. Nur solche älteren Patienten, die einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten haben, wurden in die genannten Therapiestudien eingeschlossen. Weil mit zunehmendem Alter auch die Häufigkeit altersassoziierter Veränderungen steigt, wie in nachfolgender Tabelle 16 genannt, ist bei entsprechendem Verdacht eine systematische Erfassung von Komorbiditäten sinnvoll [783], [784], [785], [786], [787], [788], [789], [790], [791], [792], [793].

Auf die Frage, ob die Altersverteilung der in die jeweilige Therapiestudie eingeschlossenen Patienten für die Population von Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland repräsentativ ist, wird bei der Darstellung und Diskussion der einzelnen Therapieregime eingegangen (siehe v.a. Kapitel 12.2). Aktuell liegen nur wenige Phase II-Studien vor, in die ausschließlich ältere Patienten eingeschlossen wurden.

Die Frage nach dem Vergleich der Kombinations- versus Monotherapie speziell bei älteren Patienten wurde in aktuellen Studien kaum untersucht [794]. Allerdings profitieren Patienten in gutem Allgemeinzustand auch in höherem Alter von einer intensiveren Therapie [795]. Eine 2008 publizierte, randomisierte Phase II-Studie [776], in der die Monotherapien mit S-1 und Capecitabin miteinander verglichen wurden, konnte die Durchführbarkeit einer Monotherapie mit Capecitabin und mit S-1 bei älteren Patienten belegen. Die Ergebnisse entsprechen anderen Studien für die Monotherapie mit Fluoropyrimidinen [777] (AWMF Reg.- Nr. 032/009).

## 12.2 Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression

| 12.8                           | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                    | modifiziert 2025 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei Patienten mit fortgeschrittenem, irresektablen oder metastasiertem Erkrankungsstadium soll eine medikamentöse Tumorthherapie erfolgen. Diese soll in der Erstlinientherapie auf der Kombination eines Platinderivats mit einem Fluoropyrimidin (und ggf. weiteren Medikamenten) basieren. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [778]                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                  |
|                                | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |

| 12.9                           | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                            | modifiziert 2025 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>    | Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen ein Platinderivat kann eine Kombination aus Fluoropyrimidin mit Irinotecan erwogen werden (Off-Label-Use). |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [778]                                                                                                                                                 |                  |
|                                | Starker Konsens                                                                                                                                       |                  |

### Hintergrund

Bereits eine systematische Aufarbeitung der bis einschließlich März 2009 publizierten Literatur in einer Meta-Analyse [769], [816] konnte einen statistisch signifikanten und konsistenten Überlebensvorteil für Cisplatin/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU nachweisen (N=1.914 Patienten in 13 Studien; HR für das Gesamtüberleben 0,82; 95 % KI 0,74-0,90). Dies entspricht medianen Überlebenszeiten von 8,3 vs. 6,7 Monaten für die mit Kombinations- versus Monotherapie behandelten Patienten. Bei Analyse der Zeit zur Tumorprogression konnte eine noch stärkere Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden (HR 0,67; 95 % KI, 0,49-0,93). Beim Vergleich der Toxizitäten bestanden keine signifikanten Unterschiede [817]. Fluoropyrimidin-/Platin-haltige Kombinationen werden in den meisten aktuellen Phase III-Studien als Referenzarm eingesetzt [665], [668], [799], [818], [819].

In der aktuellen Fassung der Cochrane-Meta-Analyse mit nunmehr 60 randomisierten Studien und beinahe 11.700 Patienten wurden diese Ergebnisse noch einmal bestätigt mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens um durchschnittlich 6,7 Monate und einer Hazard ratio von 0,3 (KI 0,24–0,55) [778]. Eine Kombinationschemotherapie erzielt eine weitere Überlebensverbesserung um etwa 1 Monat: Hazard ratio von 0,84 (KI 0,79–0,89) um den Preis einer erhöhten, in der Regel aber gut steuer- und therapierbaren Toxizität. Allerdings repräsentieren diese gepoolten Ergebnisse eine generelle Abschätzung der in den letzten 25 Jahren gebräuchlichen Kombinationstherapien. Der Zusatznutzen einer modernen Zweifach-Kombination mit 5-FU und Irinotecan oder Oxaliplatin vs. einer 5-FU-Monotherapie könnte die Ergebnisse gegenüber Cisplatin/5-FU weiter verbessern [778]. Mögliche Nebenwirkungen dieser modernen Kombinationstherapien sind gut behandelbar.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen ist eine Therapie mit FOLFIRI eine mögliche Behandlungsalternative [820], [821]. Für die weiterführende, methodische und inhaltliche Diskussion dieser Frage wird auf den Evidenzbericht, Themenbereich palliative tumorspezifische Therapie, verwiesen.

| 12.10                          | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                               | modifiziert 2025 |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>0</b>    | Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination kann bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand erwogen werden. |                  |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | <a href="#">[778]</a>                                                                                    |                  |
|                                | Starker Konsens                                                                                          |                  |

### Hintergrund

Die Evaluierung von Docetaxel beim metastasierten Magenkarzinom erfolgte in der pivotalen V325-Studie, in der Docetaxel in Kombination mit Cisplatin/5-FU mit Cisplatin/5-FU allein als Kontrollarm verglichen wurde [818]. DCF verbesserte die Zeit bis zur Progression (primärer Endpunkt) und darüber hinaus die Ansprechraten und das Gesamtüberleben (HR 0,77; log-rank  $p=0,02$ ; 2-Jahres-Überlebensrate 18,4 v 8,8 %). Dies übersetzte sich in einen längeren Erhalt der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index) der Patienten.

Eine weitere randomisierte Phase II-Studie bestätigte die verbesserten Ansprechraten von DCF im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Epirubicin (ECF) [819], lieferte noch keine signifikant bessere Lebensqualität. Dabei wurde in dieser kleineren Studie eine andere methodische Herangehensweise bei der Auswertung der Lebensqualität gewählt: Roth verglich die durchschnittlichen Werte der Lebensqualität, während Ajani die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verglich. In der Studie von Roth betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer objektiven Remission bei DCF 1,6 Monate, im Vergleich zu 3 Monaten bei ECF. Dieser Aspekt kann bei Patienten mit hohem Remissionsdruck wie z. B. im Falle einer tumorbedingten Obstruktion und in der neoadjuvanten Situation von Bedeutung sein.

Die Addition von Docetaxel zu CF verschlechterte allerdings das ohnehin ungünstige hämatologische Toxizitätsprofil des CF-Schemas [818]. Neutropenien Grad 3 und 4 traten mit DCF häufiger auf (82 % vs. 57 %). Damit stieg das Infektionsrisiko während der Neutropenie von 12 % mit CF auf 29 % mit DCF an. Die Nebenwirkungsraten waren bei älteren Patienten (> 65 Jahre) besonderes hoch. Eine primär-prophylaktische Applikation von G-CSF fand in der Studie nicht statt. Es gab keine Unterschiede in der Rate toxischer Todesfälle zwischen den beiden Studienarmen [818].

Bei der Interpretation der Studie von van Cutsem sollte berücksichtigt werden, dass das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiearmen bei 55 Jahren lag. Damit waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten etwa 10 Jahre jünger als in anderen Studien [666]. Die wenigen älteren Patienten litten mehr unter der Toxizität des DCF-Regimes. Die Ergebnisse dieser Studie sind deshalb nur mit Einschränkung auf die allgemeine Population von Patienten mit Magenkarzinomen in Deutschland zu übertragen (medianes Erkrankungsalter bei Männern je 70 Jahre, bei Frauen 75 Jahre [3]).

Bei der Interpretation der Studie von van Cutsem sollte berücksichtigt werden, dass das mediane Alter der Patienten in beiden Therapiearmen bei 55 Jahren lag. Damit waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten etwa 10 Jahre jünger als in anderen Studien [666]. Die wenigen älteren Patienten litten mehr unter der Toxizität des DCF-Regimes. Die Ergebnisse dieser Studie sind deshalb nur mit Einschränkung auf die allgemeine Population von Patienten mit Magenkarzinomen in Deutschland zu übertragen (medianes Erkrankungsalter bei Männern je 70 Jahre, bei Frauen 75 Jahre [3]).

Ziele der Entwicklung „modifizierter“ Protokolle mit der Kombination von Docetaxel, Fluoropyrimidinen und Platinderivaten waren die Verbesserung des Nebenwirkungsprofiles und die Evaluation Docetaxel-haltiger Regime bei älteren Patienten [778].

Auf Grund der erhöhten Nebenwirkungsrate mit dem klassischen DCF-Regime, insbesondere bei älteren Patienten, wurden alternative, besser verträgliche Therapieprotokolle wie das Gastro-Tax- und das FLOT-Regime evaluiert [818], [819], [820], [821], [822], [823], [824], [825], [826], [827].

In der FLOT-Studie wurde das vorpublizierte FLO-Schema um Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> ergänzt [797]. 59 Patienten wurden mit einem medianen Alter von 60 Jahren eingeschlossen. 93 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Dosisreduktionen waren nicht nötig. 46,3 % der Patienten zeigten eine Neutropenie Grad 3-4, 3,7 % hatten eine febrile Neutropenie. Die Raten an Grad 3-4 Durchfall und Fatigue lagen bei 14,8 % und 11,1 %. Die Ansprechrage lag bei ~50 %. Das progressionsfreie bzw. das Gesamtüberleben lag bei 5,3 bzw. 11,3 Monaten.

Die Dreifach-Kombination FLOT wurde explizit auch bei älteren Patienten untersucht. Hier zeigte sich bei guter Wirksamkeit jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Zweifach-Kombination [822]. Im Vergleich mit dem FLO-Regime war die Dreifachtherapie mit FLOT bei Patienten älter als 65 Jahre mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3-4 Nebenwirkungen assoziiert (81,9 % vs. 38,6 %). Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung und >70 Jahre zeigte sich kein Vorteil in der Wirksamkeit für die Dreifachtherapie. Trotz höherer Nebenwirkungsrate zeigte sich kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität [795]. Diese Phase II-Studie mit 143 Patienten legt den Schluss nahe, dass eine solche Dreifachkombination bei älteren Patienten nur im Einzelfall indiziert erscheint.

In der mDCF-Studie von Shah [823] wurde erstmals ein 2-wöchentliches modifiziertes DCF-Regime (n=54) gegenüber dem 3-wöchentlichen Standard DCF-Regime (n=31) evaluiert. Der Therapiearm mit DCF musste aufgrund von Toxizität (71 % Grad 3/4 innerhalb der ersten 3 Monate) vorzeitig geschlossen werden. Die Therapie mit modifiziertem DCF war weniger toxisch und aufgrund besserer Durchführbarkeit wirksamer mit einer 6-Monats PFS Rate von 63 % gegenüber 53 % mit DCF und einem signifikant verbesserten Überleben auf 18,8 Monate vs. 12,6 Monate mit DCF.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Ergebnisse einer Meta-Analyse und mehrerer Phase II-Studien für eine reduzierte hämatologische Toxizität der FLOT, T-PLF (TEX) und mDCF-Schemata. Allerdings wurden keine Phase III-Studien zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit dieser Schemata im Vergleich zum klassischen DCF durchgeführt.

In einer chinesischen Phase-III-Studie (n=243) [824] wurde modifiziertes DCF mit Cisplatin/5-FU als Kontrollarm verglichen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Im Vergleich zu Cisplatin/5-FU waren PFS (7,2 vs. 4,9 Monate), OS (10,2 vs. 8,5 Monate) und die Gesamtansprechrage (48,7 % vs 33,9 %) signifikant mit mDCF verbessert. Allerdings war auch der Anteil an Grad 3/4 AEs signifikant mit mDCF erhöht (77,3 % vs. 46,1 %).

Die französische GASTFOX-Studie [828] verglich randomisiert modifiziertes FLOT gegen FOLFOX bei 506 Taxan-naiven Patienten mit HER2-negativem Tumor. Sowohl im primären Endpunkt PFS (7,5 vs. 6,6 Monate) als auch in den sekundären Endpunkten OS (15,1 vs. 12,7 Monate) und Gesamtansprechrage (66,0 vs. 56,7 %) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des mFLOT-Schemas gegenüber FOLFOX. Obwohl auch hier der Anteil an therapie-assoziierten AE's im mFLOT-Arm erhöht war, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität verlängert. In den Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0, jüngere Patienten < 65 Jahre sowie Patienten mit einem diffusen Subtyp des Magenkarzinoms von dem mFLOT-Schema.

Demgegenüber konnte die japanische JCOG1013-Studie durch die randomisierte Hinzunahme von Docetaxel zu der Kombination von Cisplatin und S1 [826] in 741 Patienten keine Verbesserung des OS, PFS oder der Ansprechrage zeigen bei einer erhöhten Toxizität im Docetaxel-Arm. Inwieweit diese Ergebnisse auf ein europäisches Patientenkollektiv übertragen lassen, ist unklar.

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass ein modifiziertes DCF-Schema insbesondere bei jüngeren, fitten Patienten mit hohem Remissionsdruck eingesetzt werden kann. Zur Wirksamkeit nach einer Taxan-Vorbehandlung im neoadjuvanten/perioperativen Setting liegen keine belastbaren Daten vor.

| 12.11                          | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                              | geprüft 2025 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Bei der Therapieentscheidung zwischen Oxaliplatin und Cisplatin sollen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | <a href="#">[778]</a>                                                                                                                                                                                                   |              |
|                                | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                         |              |

### Hintergrund

Oxaliplatin, ein Platinderivat der dritten Generation, hat in der Therapie des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Magens einen festen Stellenwert. Wesentlicher Unterschied zu Cisplatin ist die geringere Nephrotoxizität, welche die Hyperhydratation überflüssig macht. Allerdings wird dieser Vorteil mit einer höheren Rate an peripherer Neuropathie erkaufte. Die Details sind sehr gut in der Meta-Analyse [778] dargestellt.

Zur weiteren Klärung werden folgende Studien besprochen: Auf der Basis multipler Phase II-Studien beim Magenkarzinom wurden in den letzten Jahren zwei randomisierte Phase III-Studien [667], [668] sowie eine weitere randomisierte Phase II-Studie [665] zum Stellenwert von Oxaliplatin beim Magenkarzinom durchgeführt: Die englische REAL-2-Studie (n=1.002) [666] hat den Stellenwert von Oxaliplatin (O) als Alternative zu Cisplatin (C) und Capecitabin (X) als Alternative zu 5-FU (F) innerhalb der Permutation des ECF-Protokolls (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) überprüft (2x2-Randomisierung; insgesamt 4 Therapiearme ECF, ECX, EOF, EOX). Diese Studie konnte die Non-Inferiorität von Oxaliplatin im Vergleich zu Cisplatin und von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU belegen. Die Patienten im EOX-Arm hatten - im Vergleich zu den Patienten im ECF-Arm - zudem ein signifikant verlängertes Überleben (11,2 vs. 9,9 Monate; HR 0,66-0,97; p=0,02). Die Rate an thromboembolischen Ereignissen, Anämie und Leukopenie war bei den mit Cisplatin behandelten Patienten deutlich höher als unter Therapie mit Oxaliplatin.

Eine zweite Studie (n=220) [668] verglich die Oxaliplatin-haltige Zweifachkombination FLO (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin) mit der Cisplatin-haltigen Kombination FLP (5-FU, Leucovorin, Cisplatin). Die Ergebnisse zeigten für die Gesamtpopulation dieser Studie nicht-signifikante Trends zur Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Eine ungeplante Subgruppenanalyse zeigte, dass besonders Patienten über 65 Jahre (n=94) von dem Oxaliplatin-haltigen Protokoll FLO profitiert haben (Ansprechrate 40 % vs. 16 %, progressionsfreies Überleben 6,0 vs. 3,1 Monate, Gesamtüberleben 13,9 vs. 7,2 Monate). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist die hohe Rate an frühen Therapieabbrüchen bei älteren Patienten im Cisplatinarm. In der Gesamtpopulation verursachte FLO signifikant weniger Grad 1-4 Anämie, Leukopenie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie, Nierentoxizität und thromboembolische Ereignisse als FLP.

Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer früheren retrospektiven Analyse (n=1.080), in der Effektivität und Toxizität Cisplatin-haltiger Kombinationschemotherapien bei Patienten mit Magenkarzinomen unter 70 und > 70 Jahre miteinander verglichen wurden [829]. Dabei war bezüglich der Toxizitäten insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festzustellen. Allerdings musste die Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Patienten > 70 Jahre häufiger vorzeitig abgebrochen werden (49 vs. 37 %. p=0,06).

Die Cochrane Meta-Analyse von 2017 bestätigt eindeutig, dass Oxaliplatin dem Cisplatin keinesfalls unterlegen ist [778]. Zusammenfassend lässt sich zum Stellenwert der Oxaliplatin- im Vergleich zu Cisplatin-basierten Therapieregimen feststellen, dass die Evidenz aus zwei großen, methodisch adäquaten, randomisierten Studien mit insgesamt 1.222 Patienten gegen signifikante Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen den Therapieregimen spricht. Relevante Unterschiede bestehen im Toxizitätsprofil. Diese sind im Evidenzbericht im Detail aufgeführt. Der gegenüber der Evidenz abgeschwächte Empfehlungsgrad ergibt sich daraus, dass Oxaliplatin in der gegebenen Indikation in Deutschland nicht zugelassen ist.

Inzwischen wird Oxaliplatin auch international häufig als Kombinationspartner von Chemotherapien beim Magenkarzinom eingesetzt.

Fazit: Sowohl Oxaliplatin als auch Cisplatin sind in Kombination mit infusionalem 5-FU oder oralen Fluoropyrimidinen Standardmedikamente für die Behandlung gastro-ösophagealer Adenokarzinome.

| 12.12                          | Evidenzbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                | geprüft 2025 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Empfehlungsgrad<br><b>A</b>    | Die Therapieentscheidung zwischen oralen und infusionalen Fluoropyrimidinen soll aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit und unterschiedlicher Nebenwirkungen die Begleiterkrankungen und Präferenz des jeweiligen Patienten berücksichtigen. |              |
| Level of Evidence<br><b>1a</b> | [778]                                                                                                                                                                                                                                     |              |
|                                | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                           |              |

#### Hintergrund

Capecitabin Durch den Einsatz von Capecitabin statt intravenösem 5-FU kann auf die Implantation eines venösen Portsystems verzichtet werden, welches mit Risiken wie der Infektion und thrombembolischen Komplikationen verbunden ist. Außerdem scheinen Patienten – bei gleicher Wirksamkeit – eine orale Chemotherapie zu bevorzugen, solange die Verträglichkeit nicht schlechter ist [830].

Die methodische Diskussion der Cunningham-Studie wurde im vorherigen Abschnitt behandelt. Zusätzlich liegt eine weitere, randomisierte Studie zum Vergleich Capecitabin- versus 5-FU-haltiger Kombinationstherapien vor [665]. Der primäre Endpunkt dieser Studie, die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin plus Cisplatin gegenüber 5-FU plus Cisplatin hinsichtlich der Überlebenszeit, wurde erreicht. Interessanterweise konnte allerdings eine 2009 publizierte Meta-Analyse [667], in der die Ergebnisse beider Studien für den Vergleich von Capecitabin und 5-FU zusammengefasst sind, eine signifikante Verbesserung sowohl des Gesamtüberlebens (HR 0,87 95 % KI, 0,77-0,98; p=0,02), als auch der Ansprechraten (OR 1,38 95 % KI, 1,10-1,73; p=0,006) und einen Unterschied im gepoolten medianen Überleben von einem Monat (10,5 vs. 9,5 Monate) zugunsten der mit Capecitabin behandelten Patienten nachweisen.

Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien konnte ausgeschlossen werden. Bezüglich der Toxizität sind beide Regime vergleichbar. Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass eine ausreichende Compliance der Patienten eine Voraussetzung für die erfolgreiche orale Therapie mit Capecitabin ist. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie von Cunningham et al. untersucht und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit 5-FU und den mit Capecitabin behandelten Patienten. Zusammenfassend spricht die Evidenz aus insgesamt 2 methodisch adäquaten Phase III-Studien für die Nicht-Unterlegenheit von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU.

S1 Das Fluoropyrimidin der vierten Generation S-1 enthält Tegafur, Gimeracil und Oteracil Kalium in einem molaren Verhältnis von 1,0:0,4:1,0. S1 wurde in Kombination mit Cisplatin untersucht. Ajani et al. [831] behandelten in einer randomisierten Phase III-Studie 527 Patienten mit 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an Tag 1 und S-1 50 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-21 (CS-Arm) und 526 Patienten mit 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin Tag 1 und Fluorouracil mit 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h über 120h (CF-Arm), wiederholt wurden die Protokolle alle vier Wochen. Das mediane Überleben war mit CS bei 8,6 Monaten und mit CF bei 7,9 Monaten nicht signifikant verschieden.

In einer post-hoc Analyse derselben Studie wurden das Überleben hinsichtlich Nicht-Unterlegenheit und die Sicherheitsparameter evaluiert [770]. Es konnte eine Nicht-Unterlegenheit des S-1 nachgewiesen werden.

Statistisch signifikante Vorteile traten im CS-Arm bei der Grad 3/4 Neutropenie (CS 18,6 %; CF 40,0 %) zu Tage, ebenso bei der febrilen Neutropenie (CS 1,7 %; CF 6,9 %), bei der Grad 3/4 Stomatitis

(CS 1,3 %; CF 13,6 %), bei der Diarrhoe (alle Schweregrade: CS 29,2 %; CF 38,4 %) und bei renalen adverse Events (alle Grade: CS 18,8 %; CF 33,5 %), allerdings bei einer höheren Cisplatin-Dosis im CF-Arm. Ein Hand-Fuß-Syndrom wurde nur gelegentlich berichtet und betrug in beiden Armen meist Grad 1 und 2. Die Rate der Therapie-bezogenen Todesfälle war im CS-Arm signifikant geringer als im CF-Arm (2,5 % bzw. 4,9 %;  $p < 0,047$ ). Insgesamt war die Toxizität im CS-Arm geringer als im CF-Arm. Lediglich eine Hyperbilirubinämie wurde mit CS häufiger als bei CF dokumentiert (CS 9,2 %; CF 4,9;  $p = 0,008$ ).

Bezüglich der Effektivität konnte die Cochrane-Meta-Analyse keinen Unterschied zwischen 5-FU und Capecitabin beweisen. Auch S-1 erschien keinesfalls schlechter als 5-FU [778].

## 12.4 Vorgehen bei metastasierten HER-2 negativen Karzinomen mit Überexpression/-Amplifikation von PD-L1 oder Claudin 18.2

| 12.15     | Konsensbasierte Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                | neu 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>EK</b> | Zur Behandlung von Patienten mit HER 2 negativen und PD-L1 positiven Tumoren (definiert als CPS $\geq 1$ ) sollte zu einer Fluoropyrimidin-/Platin-basierten Chemotherapie ein PD-1-Inhibitor hinzugefügt werden. Der Nutzen hängt von der Höhe des PD-L1-/CPS-Status ab. |          |
|           | Starker Konsens                                                                                                                                                                                                                                                           |          |

*Redaktioneller Hinweis:* Während der Leitlinien-Verabschiedung wurde Zolbetuximab gegen Claudin 18.2 Überexprimierende Tumoren (Immunhistiochemisch mindestens 75 % der Tumorzellen positiv) zugelassen. Diesbezügliche Empfehlungen werden in der nächsten Leitlinienaktualisierung (v4.0) diskutiert.

### Hintergrund

Bei PD-L1 positiven Tumoren konnte die Hinzunahme eines Checkpointhemmers zur Chemotherapie in verschiedenen Studien die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern. Hier stehen Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab als zugelassene Substanzen zur Verfügung. Metaanalysen zeigen, dass das Ausmaß der Verbesserung mit der Höhe der PD-L1 Expression korreliert [480]. Patienten mit Karzinomen mit niedriger PD-L1 Expression profitieren wenig von der Hinzunahme eines PD-1-Inhibitors zur Erstlinien-Chemotherapie. Eine aggregierte Analyse der für Europa Zulassungs-relevanten Studien CM-649, KN-859 und Rationale-305 erbrachte marginal Wirksamkeit: PD-L1 CPS 1-4, HR 0,87,  $p = 0,018$  [836].

Die erste Studie, die die Wirksamkeit eines PD-L1 Inhibitors beweisen konnte, war die Checkmate 649 Studie. 1.581 Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom in der palliativen Erstlinien Therapie wurden zwischen 3 unterschiedlichen Armen randomisiert: Nivolumab plus Ipilimumab; Nivolumab plus FOLFOX oder Capecitabin/Oxaliplatin oder alleinige Chemotherapie mit FOLFOX oder Capecitabin/Oxaliplatin. Der primäre Endpunkt der Studie bezog sich auf Patientinnen und Patienten mit Tumoren, die eine PD-L1 Expression mit einem CPS Score von  $\geq 5$  besaßen ( $n = 955$ ). In dieser Patientengruppe konnte das mediane Überleben von 11,1 auf 14,4 Monate signifikant verlängert werden (HR 0,71; 98,4 % Konfidenzintervall 0,59-0,86) [482]. Gleichzeitig zeigen die 3- und 4-Jahresüberlebensdaten eine deutliche Verbesserung, mit bis zu  $> 20$  % Langzeitüberlebenden nach 3 Jahren [811].

In der Keynote 859 Studie wurde Pembrolizumab zu einer Chemotherapie mit Capecitabin/Oxaliplatin oder Cisplatin/5-FU verglichen. Bei der Patientenpopulation mit einem PDL 1 CPS  $\geq 1$  zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer Verlängerung des medianen Überlebens von 11,4 auf 13,0 Monate (HR 0,74; 95 % KI 0,65-0,84). Auch hier zeigt sich eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von Pembrolizumab mit der Höhe der PD-L1 Expression. Bei PD-L1 CPS von  $\geq 10$  (35 % der Patienten) betrug die HR 0,65 (95 % Konfidenzintervall 0,53-0,79) [484].

In der Rationale 305-Studie konnte auch Tislelizumab versus Placebo zusätzlich zur Chemotherapie

das Gesamtüberleben signifikant verlängern [805]. Auch hier war der Effekt deutlicher bei einer erhöhten PD-L1 Expression [837]. Die RATIONALE-305-Studie zeigte, dass Tislelizumab in Kombination mit Oxaliplatin plus Capecitabin oder Cisplatin und 5-Fluorouracil das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder gastroösophagealem Übergangskarzinomen signifikant verbesserte: Das mediane OS betrug mit PD-L1 TAP-Score  $\geq 5\%$  17,2 Monate mit Tislelizumab versus 12,6 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR 0,74 [0,59-0,94];  $p=0,006$ ). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) mit PD-L1 TAP-Score  $\geq 5\%$ : betrug 7,2 Monate in Tislelizumab versus 5,9 Monaten in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,67 [0,55-0,83];  $p<0,001$ ). Das Sicherheitsprofil von Tislelizumab war handhabbar und vergleichbar mit Placebo. Basierend auf der RATIONALE-305-Studie ist daher der PD-1 Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zugelassen zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von  $\geq 5\%$  aufweisen.

In unterschiedlichen Studien wurden unterschiedliche PDL 1 Cut offs definiert, sodass sich die Zulassung unterscheidet. Pembrolizumab ist ab einem PDL 1 CPS von  $\geq 1$  zugelassen mit Nivolumab auf einen PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Auch wenn der Zusatznutzen eines CPS-Hemmers für einzelne Subgruppen in den Studien (PD-L1 CPS 1-4, 5-9, größer 10) am ehesten aufgrund statistischer Ungenauigkeiten nicht ganz konsistent ist, ergibt sich jedoch insgesamt über die verschiedenen Studien hinweg das eindeutige Bild, dass eine Zunahme der PD-L1 Expression mit einer Zunahme des Effektes eines Checkpoint Hemmers zusammenhängen. Daher ist auch die Empfehlungsstärke einer Hinzunahme eines Checkpointhemmers nach Einschätzung der Autoren von der Höhe des PDL 1 CPS in den unterschiedlichen Subgruppen (PD-L1 CPS 1-4 „kann hinzugefügt werden“, versus CPS 5-9 „sollte hinzugefügt werden“, versus CPS  $\geq 10$  „soll hinzugefügt werden“) abhängig.

Zolbetuximab steht auf dem deutschen Markt seit November 2024 als eine weitere zugelassene palliative medikamentöse Tumorthherapie zur Verfügung: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolbetuximab in Kombination mit Chemotherapie wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studien beurteilt, an denen insgesamt 1 072 Patienten teilnahmen, deren Tumore CLDN18.2-positiv, HER2-negativ waren, mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder GEJ. Die CLDN18.2-Positivität ist definiert als Anteil von  $\geq 75\%$  der Krebszellen mit moderater bis starker membranöser CLDN18-immunhistochemischer Färbung. Die Spotlight- und die Glow-Studie haben die Hinzunahme von dem Claudin 18.2 Antikörper Zolbetuximab im randomisierten Phase III Setting zu einer Oxaliplatin/Fluoropyrimidin-Therapie untersucht. Es zeigte sich in beiden Studien ein signifikanter Überlebensvorteil, sodass auch Zolbetuximab bei Claudin Überexprimierenden Tumoren (Immunhistochemisch mindestens 75 % der Tumorzellen positiv), eine Option darstellt [814], [815], [838].

480. Yoon H, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua L, Shitara K, Gibson M, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2022;8(10):1456-1465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36006624/>

481. Zhuo Z, Deng H, Song T, Alai G, Shen X, Lin Y. Predictors for the clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced gastroesophageal cancer: a meta-analysis of clinical trials. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):2524-2537. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065778/>

482. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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.* 2021;398(10294):27-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/>

483. Sun J, Shen L, Shah M, Enzinger P, Adenis A, Doi T, 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.* 2021;398(10302):759-771. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674/>

484. Rha S, Oh D, Yañez P, Bai Y, Ryu M, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-1195. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37875143/>

665. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.*

- 2009;20:666-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>
666. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>
667. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1529-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>
668. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26:1435-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>
770. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997;8:163-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093725>
771. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72:37-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8508427>
772. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24:2903-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782930>
773. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol*. 1994;5:609-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993836>
774. Kim R, Nishimoto N, Inoue H, Yoshida K, Toge T. An analysis of the therapeutic efficacy of protracted infusion of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. *J Infect Chemother*. 2000;6:222-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810570>
775. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer*. 2010;116:2511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301114>
776. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008;99:584-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665164>
777. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282805>
778. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD004064. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28850174>
779. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47:2306-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>
780. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer*. 2016;114:381-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882063>
781. Groene O, Crosby T, Hardwick RH, Riley S, Greenaway K, Cromwell D. A population-based observational study on the factors associated with the completion of palliative chemotherapy among patients with oesophagogastric cancer. *BMJ Open*. 2015;5:e006724. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740023>
782. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2008; URL: <http://infomed.mds-ev.de/sindbad.nsf/f79a8096ad98496fc12571e700442be0/9aaf657d5981d884c12573f80063fe33?OpenDocument>
783. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>
784. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17:37-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7183759>
785. Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1235-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227899>
786. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
787. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:136-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14758579>
788. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milano)*. 2001;13:293-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11695498>

789. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34:119-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3944402>
790. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:142-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>
791. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. [Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]. *Z Gerontol*. 1994;27:240-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7975814>
792. Sommer G, Fydrich T. Unterstützung: Diagnostik, Konzepte, F-SOZU. 1989
793. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
794. Lee KW, Lee JH, Kim JW, Kim JW, Ahn S, Kim JH. Population-based outcomes research on treatment patterns and impact of chemotherapy in older patients with metastatic gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:687-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567125>
795. Kripp M, Al-Batran SE, Rosowski J, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, et al. Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: a randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Gastric Cancer*. 2014;17:181-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455717>
816. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:381-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412098>
817. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004;22:4319-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>
818. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>
819. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*. 2007;25:3217-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664469>
820. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, 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 (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3520-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>
821. Petrelli F, Zaniboni A, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Sgroi G, et al. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e83022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24386137>
822. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer*. 2013;49:835-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063354>
823. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33:3874-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>
824. Wang J, Xu R, Li J, Bai Y, Liu T, Jiao S, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2016;19:234-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604851>
825. Zaanen A, Bouche O, de la Fouchardiere C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernot S, et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1318. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.078>
826. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, Iwasa S, Kadowaki S, Nakayama N, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):501-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101534/>
827. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, Heinemann V, Schuster T, Seroneit T, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1673-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17660494/>
828. Zaanen A, Bouché O, De la Fouchardière C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernot S, et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. 2023/10/01;34:S1318
829. Trumper M, Ross P, Cunningham D, Norman A, Hawkins R, Seymour M, et al. Efficacy and tolerability of

chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. Eur J Cancer. 2006;827-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466913>

830. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol. 1997;15:110-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996131>

831. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol. 2010;28:1547-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159816>

832. Bang Y. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. J Clin Oncol. 2009;27: URL: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.4556](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4556)

833. Kang JH, Lee SJ, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012;30:1513-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>

834. Al-Batran S, Kroening H, Hannig C, Hamm T, Moorahrend E, Petersen V, et al. Trastuzumab in Combination with Different First-Line Chemotherapies for Treatment of Her2-Positive Metastatic Gastric Cancer: Updated Findings from the German Non-Interventional Study Hermes. Annals of Oncology. 2014;25:iv220. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl334.27>

835. Janjigian Y, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges J, et al. Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1360-1362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282917/>

836. Leone A, Mai A, Fong K, Yap D, Kato K, Smyth E, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. ESMO Open. 2024;9(11):103962. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39426081/>

837. Xu, R-H., Oh, D-Y., Kato, K., Arkenau, T., Tabernero, J., Cruz-Correa, M., et.al. LBA80 Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (Chemo) vs placebo (PBO) plus chemo as first-line (1L) treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): Final analysis results of the RATIONALE-305 study Elsevier. Annals of Oncology, 2023. 34: p. S1320 - S1321.; URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.081>

838. Shitara K, Shah M, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson D, Klempner S, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2024;391(12):1159-1162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282934/>

---

## **Shah MA et al., 2023 [16].**

### *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

### **Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline.**

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

To develop recommendations involving targeted therapies for patients with advanced gastroesophageal cancer.

#### **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:

- PubMed (January 1, 2010-March 4, 2022)

##### LoE/GoR

- Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process / GRADE quality assessment labels

**TABLE A2.** Recommendation Rating Definitions

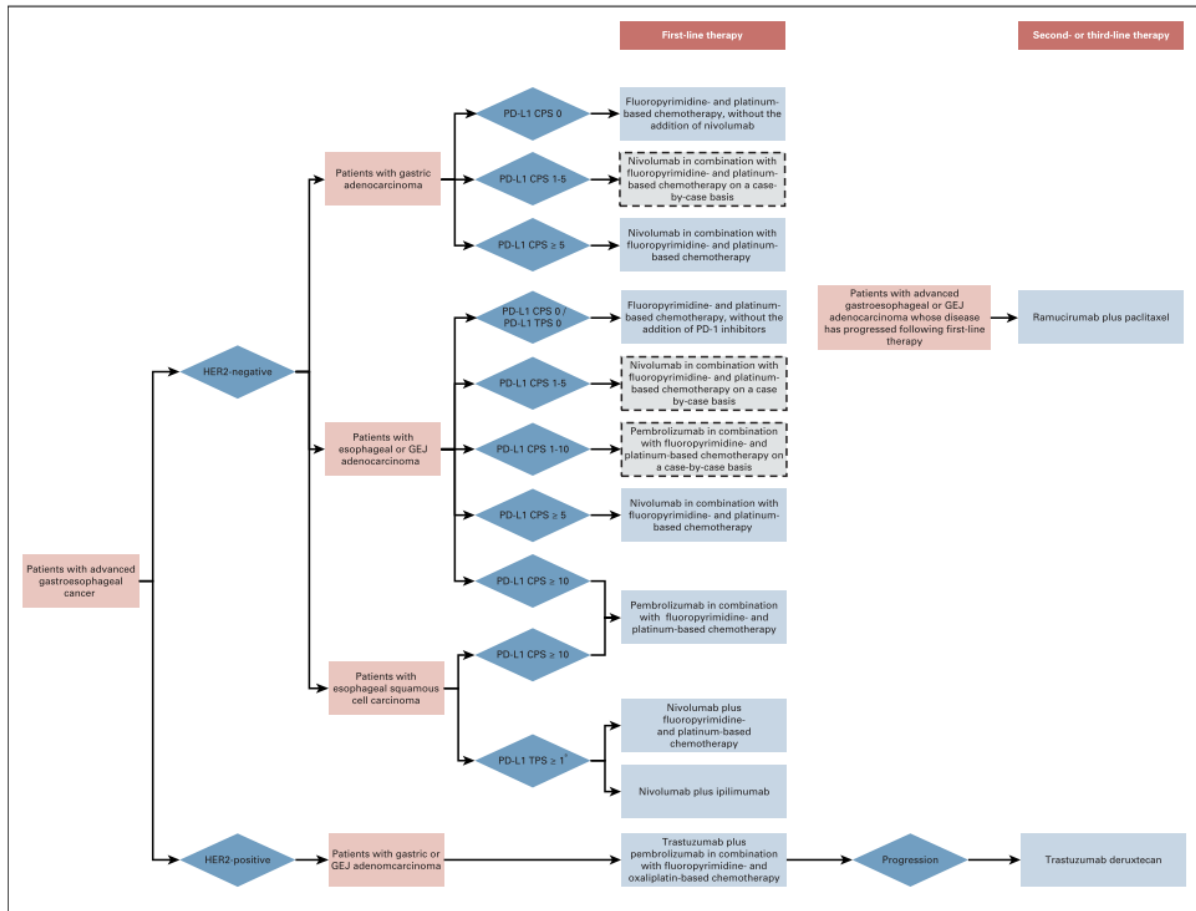
| Term                       | Definitions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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.<br>In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects.<br>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.<br>In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists.<br>Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not. |

## Empfehlungen Recommendations

### 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)  $\geq 5$ , 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.
- 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  $\geq 5$ , or pembrolizumab for PD-L1 CPS  $\geq 10$ , 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 15, 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.
- 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

Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer



**FIG 1.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer algorithm. <sup>a</sup>Data from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.3 in patients with ESCC and PD-L1 TPS ≥ 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. CPS, combined positive score; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PD-L1, programmed death-ligand 1; TPS, tumor proportion score.

## 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <b>Leitlinien</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <b>systematische Reviews</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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 gastrointestinal*[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 metasyntes*[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. **Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J.** Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;193:104216.
2. **De Moraes FCA, Pasqualotto E, Chavez MP, Ferreira ROM, De Castria TB, Burbano RMR.** Efficacy and safety of Zolbetuximab plus chemotherapy for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer* 2024;24(1):240.
3. **Fan L, Lu N, Zhang L, Zhang J, Li J, Cui M, et al.** First-line treatment options for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer patients with PD-L1-positive: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2023;85(6):2875-2883.
4. **Ji X, Wang G, Pan D, Xu S, Lei X.** Efficacy and safety of Pembrolizumab in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2025;25(1):173.
5. **Lee CK, Park S, Lee Y, Yun C, Hong M, Nam CM, et al.** Efficacy of the first-line immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy for gastroesophageal cancer: a meta-analysis of phase III trials including unreported PD-L1 subgroups. *Cancer Lett* 2025;623:217718.
6. **Lei X, Huo W, Xu T, Xu J, Liu M, Liu C, et al.** Efficacy and safety of Nivolumab in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2024;24(1):422.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Magenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_3/LL_Magenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf).
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Magenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_3/LL_Magenkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
9. **Li J, Hu X, Zhang S.** Efficacy and side effects of Pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a meta-analysis. *Oncol Lett* 2024;28(2):371.
10. **Liang Z, Liu L, Li W, Lai H, Li L, Wu J, et al.** Efficacy and safety of Zolbetuximab for first-line treatment of advanced Claudin 18. 2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2023;13:1258347.
11. **Lin Y, Liao Y, Shen J.** First-line immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a meta-analysis of phase 3 trials. *Front Immunol* 2025;16:1564604.

12. **Ma X, Zhang Y, Wang C, Yu J.** Efficacy and safety of combination chemotherapy regimens containing taxanes for first-line treatment in advanced gastric cancer. *Clin Exp Med* 2023;23(2):381-396.
13. **Mansoor H, Gohar M, Attaria A, Karim FF, Naeem U, Khan M, et al.** Evaluating comparative effectiveness of Pembrolizumab-based therapy versus chemotherapy in treatment of gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Med* 2025;25(1):98.
14. **Piao H, Wenping L, Chengde L, Haoming L, Xiaohan Z, Yingdi L, et al.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2025.
15. **Pu W, Li S, Zhang J, Huang J, Li J, Jiang Y, et al.** The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2025;16:1566939.
16. **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.
17. **Zhang L, Huang L, Liu Z, Ling T.** Immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2024;23:15330338241273286.

- 
- [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-162

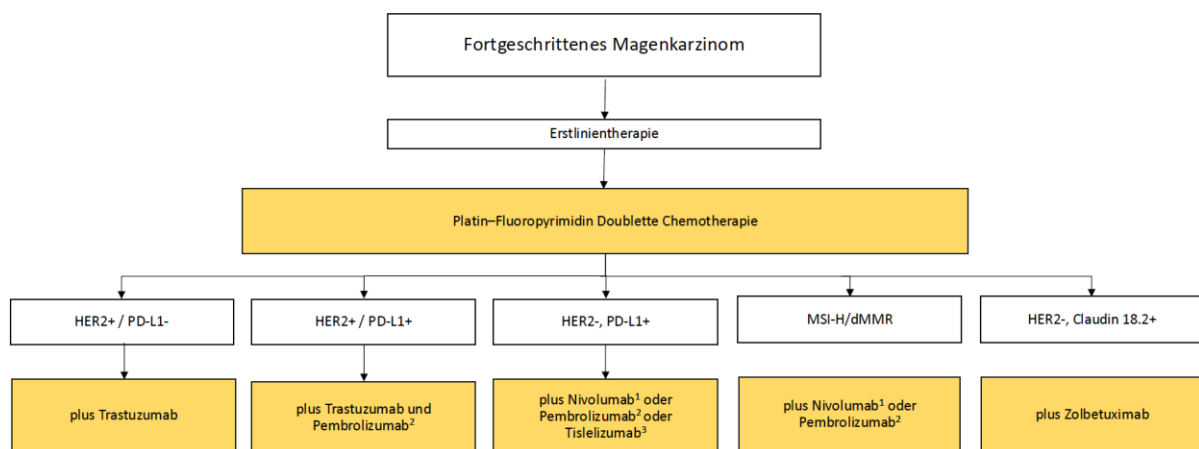
| Verfasser       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Institution     | Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)<br>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) |
| Sachverständige |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Datum           | TT.MM.JJJJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Fragen zur Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?<br>Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs hat sich in den letzten Jahren verändert. Standard der systemischen Therapie beim HER2-/Claudin 18.2+ Adenokarzinom ist jetzt die Kombination von CAPOX oder FOLFOX6 mit Zolbetuximab [1, 2]</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Im Gegensatz dazu nahm die Häufigkeit der Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) in den vergangenen vier Jahrzehnten dramatisch zu. Beim AEG ist die höhere Prävalenz von Männern deutlich stärker ausgeprägt. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.</p> |

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist folgende Standarddiagnostik erforderlich:

- HER2
- PD-L1 Combined Positivity Score (CPS, bzw Total Area Positivity Score (TAP))
- Mismatch-Repair-Enzyme bzw. Mikrosatelliteninstabilität
- CLDN 18.2

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in der Abbildung dargestellt [1, 2].



Der Expressionsgrad von CLDN18.2 zeigt große interindividuelle Variabilität. Eine Expression im Bereich  $\geq 75\%$  der Tumorzellen findet sich etwa bei einem Drittel der Pat. Auch Pat. mit einer PD-L1 Expression CPS  $\geq 1$  sind etwa zu einem Drittel CLDN18.2 positiv [4].

Basis der Zulassung von Zolbetuximab waren die Daten aus der multinationalen-Phase-III-Spotlight-Studie. Sie zeigten, dass bei Pat. mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarzinom und einer Tumor-Claudin18.2 Expression in  $\geq 75\%$  der Tumorzellen Zolbetuximab, ein chimärer monoklonaler, gegen Claudin18.2 gerichteter IgG1 Antikörper in Kombination mit FOLFOX-Chemotherapie (5-FU / Oxaliplatin) das Gesamtüberleben verlängert (Median 18,23 vs. 15,54 Monate, HR 0,750, p = 0,0053). Die Hauptnebenwirkungen von Zolbetuximab sind Übelkeit und Erbrechen, vor allem im Zuge der ersten Anwendungen [5].

Die Ergebnisse der Phase-III-Spotlight-Studie werden in weiten Teilen durch die multinationale Phase-III-GLOW-Studie bestätigt, in welcher die Chemotherapie-Doublette CAPOX (Capecitabin /Oxaliplatin) als Kontrolltherapie bzw. Kombinationspartner für Zolbetuximab zur Anwendung kam [6]. Die aggregierten Daten aus Spotlight und Glow zeigen eine Verbesserung des Progressions-freien Überlebens (median 9,2 versus 8,2 Monate, Hazard ratio 0,71 (95% KI, 0,61–0,83) und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (median 16,4 versus 13,4 Monate, Hazard ratio 0,77 (95% KI, 0,67–0,89) [7].

Aufgrund der Emetogenität von Zolbetuximab ist ein besonderes Augenmerk auf eine konsequente anti-emetische Prophylaxe und Betreuung der Pat. zu legen. Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit treten vor allem in den ersten Therapiekursen auf. Dies ist mitbedingt durch die höhere Loading-Dosis im ersten Zyklus.

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?

Die Therapieoptionen sind oben dargestellt.

#### Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Mai 2025. [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/ind ex.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.07.004](#)
4. Kwak Y, Kim TY, Nam SK et al.: Clinicopathologic and molecular characterization of stages II-IV gastric cancer with Claudin 18.2 expression. Oncologist Sep 21:oyae238, 2024. DOI: [10.1093/oncolo/oyae238](#)
5. Shitara K, Lordick F, Bang YJ et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 401:1655-1668, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](#)
6. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med 29:2133-2141, 2023. DOI: [10.1038/s41591-023-02465-7](#)
7. Lordick F, van Cutsem E, Shitara K et al.: Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. ESMO Open 9:103663, 2024. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.103663](#)