



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. April 2025

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

Tislelizumab

**(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, fortgeschritten,
Erstlinie, PD-L1 >50%, in Kombination mit Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1126

IQWiG Bericht Nr. 1967

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab (Tevimbra®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
 5. Klinische Bewertung des Nutzens
 6. Kombinationstherapie
 7. Diskussion
 8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie beim fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Tislelizumab ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und ohne Nachweis von *EGFR*- oder *ALK*-Aberrationen, wenn sie nicht für eine chirurgische Resektion oder Radiochemotherapy qualifizieren. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab Monotherapie oder • Atezolizumab Monotherapie oder • Cemiplimab Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin 	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Tislelizumab ist die in China durchgeföhrte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie RATIONALE 304 zum Vergleich von Tislelizumab + Platin / Pemetrexed vs Platin / Pemetrexed. Gegenstand des Dossiers sind zulassungskonform behandelte Pat. mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$.
- Tislelizumab führte in dieser Population zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,384; Median 28,8 Monate). Der Effekt ist nachhaltig.
- Tislelizumab führte zu einer höheren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Die dokumentierte Abbruchrate von 35,1% im Tislelizumab-Arm ist ungewöhnlich hoch für Kombinationstherapien in dieser Indikation.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tislelizumab aus der Studie RATIONALE 304 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Er wurde ohne medizinische Fachexpertise und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immunkontroll-Inhibitor für die Erstlinientherapie von Pat. mit nicht-plattenepithelialem, fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression in Kombination mit Platin/Pemetrexed zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationen in dieser Indikation ist nicht belegt. Ein Defizit ist der Studienabschluss im April 2023. Wenn dieser Abschluss auch das Ende der Nachverfolgung bedeutet, gehen wichtige Informationen über die mögliche Nachhaltigkeit des Therapieansatzes über 3 Jahre hinaus verloren.

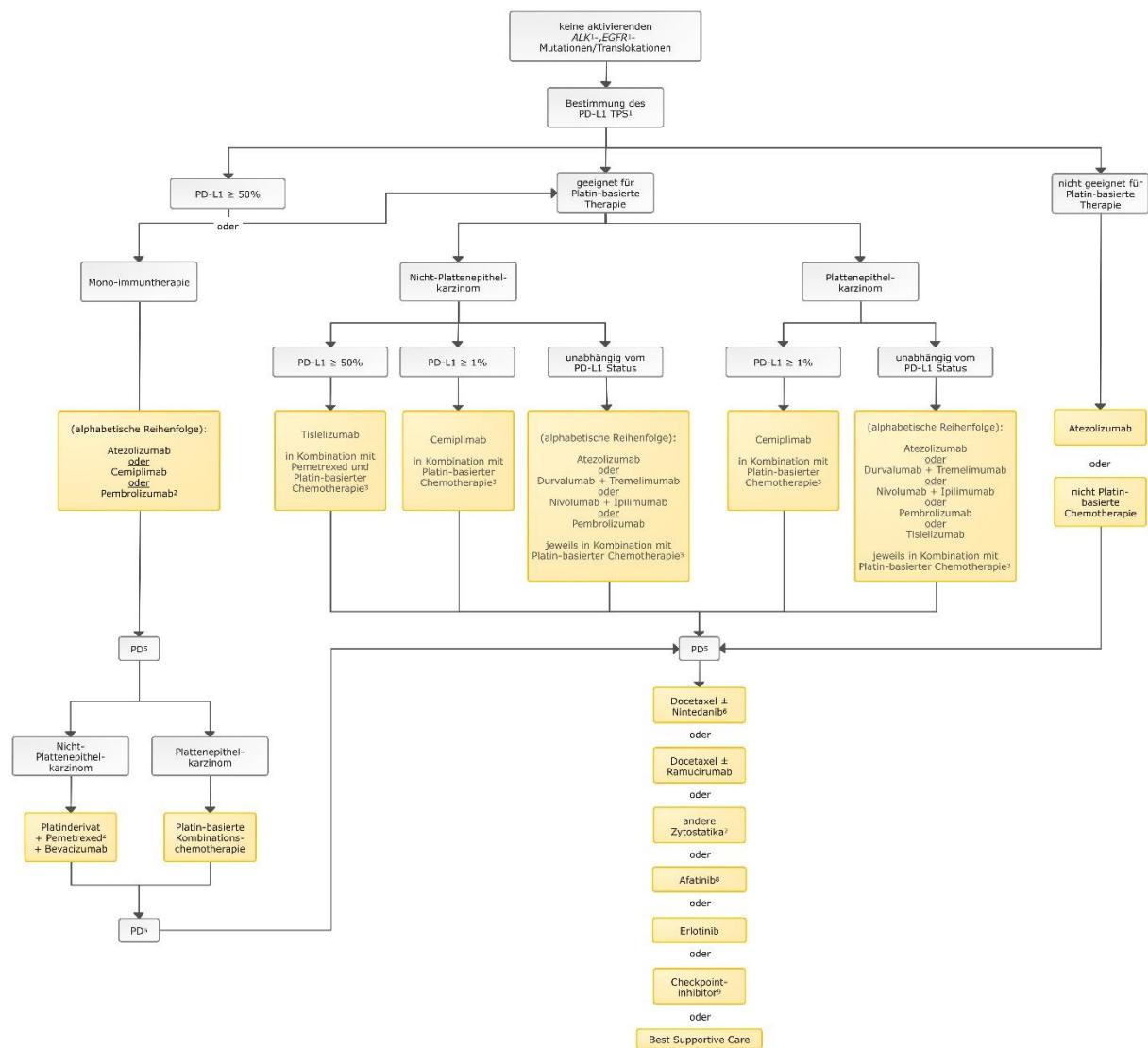
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie, Molekulardiagnostik und PD-L1-Status [1, 2]. Aktuelle Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Pat. ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹-Aberrationen [2]



Bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumortherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse.

Tislelizumab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper. Die kompetitive Bindung an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Tislelizumab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Tislelizumab mit platinhal-tiger Chemotherapie bei PD-L1-Expression $\geq 50\%$ sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Tislelizumab und platinbasierter Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
RATIO-NALE 304 [3, 4], Dossier	Alle	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Tislelizumab	334 (2:1)	36,9 vs 57,8 ⁶	7,6 vs 9,8 0,609 ⁷ p = 0,0004	20,1 vs 21,4 0,874 p = 0,1824
	PD-L1 $\geq 50\%$	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Tislelizumab	110 (2:1)	41,7 vs 73,0 ⁶	4,6 vs 17,2 0,269 ⁷ p < 0,0001	13,1 vs 41,9 0,384 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter;

⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1. Wir weisen darauf hin, dass auch bei Pat. mit einer hohen Expression von PD-L1 die Kombinationstherapie von Immuncheckpoint-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie empfohlen wird.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 302. Die Studie enthielt eine 2:1 Randomisierung von Tislelizumab + Chemotherapie versus Chemotherapie. Letzter Datenschnitt und Studienabschluss war der 26. April 2023.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt. Die Studie wurde ausschließlich in China durchgeführt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war einer der sekundären Studienendpunkt in RATIONALE 304. Bei Pat. mit einer hohen Expression von PD-L1 wurde die

Gesamtüberlebenszeit hoch signifikant verlängert (HR 0,384; Median 28,8 Monate). Besonders relevant ist die hohe Überlebensrate nach 3 Jahren von >50%.

Eine detaillierte Darstellung der Folgetherapien einschl. eines Vergleichs mit dem deutschen Versorgungskontext scheint im Dossier zu fehlen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Es wurde im Tislelizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert, sowohl in der Gesamtstudie (HR 0,609) als auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,269). Hier zeichnet sich ein Plateau im Tislelizumab-Arm nach 3 Jahren ab.

Auch die Remissionsrate wurde durch Tislelizumab signifikant gesteigert.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13. Hier zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Reduktion von direkt Karzinom-bezogenen Symptomen wie Thoraxschmerz, Hämoptoe, Dysphagie und Dyspnoe. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet auch eine statistisch signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Tislelizumab-Arm zu Woche 18.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 häufiger im Tislelizumab-Arm als im Kontrollarm (**69,4** vs. **56,4%**) auf.

Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 18,9% der Pat. registriert. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 35,1% im Tislelizumab-Arm höher als im Kontrollarm mit 10,0%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischer Fachexpertise und ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

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

Tislelizumab wird in dieser Indikation in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln.

7. Diskussion

Tislelizumab ist ein neuer PD-1-Inhibitor mit Zulassungen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes. In RATIONALE 304 zeigt Tislelizumab eine hohe Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie beim fortgeschrittenen, nicht-plattenepithelialen NSCLC. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit ist vor allem bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression beeindruckend. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren

Bereits in der Vergangenheit hatten wir wiederholt darauf hingewiesen, dass eine CPI-Monotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit hoher PD-L1-Expression zwar zulassungskonform bei Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab ist, aber dass möglicherweise die Kombination mit Chemotherapie sowohl kurzfristig aggressives Wachstum besser hemmt und dass der Effekt nachhaltig ist. Das zeigen die Daten der zulassungskonformen Subpopulation von RATIONALE 304. Die Verbesserung der Prognose ist hoch signifikant und bestätigt bisherige Empfehlungen.

Welcher der bessere/beste CPI ist, kann mangels direkt vergleichender Daten derzeit nicht entschieden werden.

Nebenwirkungen

Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 35,1% ungewöhnlich hoch, auch höher als in anderen Studien mit Einsatz von Tislelizumab. Der Grund für diese Unterschiede ist unklar, hierauf ist in der Versorgung bei Einsatz von Tislelizumab intensiv zu achten.

Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung und hoher PD-L1-Expression in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.

8. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzeitig-nsclc>
3. Lu S, Wang J, Yan Y et al.: Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 16:1512-1522., 2021. DOI: [10.1016/j.jtho.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.005)
4. Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial). *ESMO Open* 9:103728, 2024. DOI: [10.1101/2024.09.12.55728](https://doi.org/10.1101/2024.09.12.55728)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/-/media/assets/mcbs-scorecards)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), linik und Poliklinik, Essen), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.