



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, plattenepithelial, fortgeschritten,
Erstlinie, PD-L1 $\geq 50\%$, in Kombination mit Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1127

IQWiG Bericht Nr. 1966

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 Carboplatin und Paclitaxel / nab-Paclitaxel bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, wenn sie nicht für eine chirurgische Resektion oder Radiochemotherapie qualifizieren. Der G-BA hat zwei 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

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 $\geq 50\%$	• Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Cemiplimab oder • Nivolumab / Ipilimumab + Chemotherapie oder • Pembrolizumab + Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-
PD-L1 $< 50\%$	• Pembrolizumab + Chemotherapie oder • Atezolizumab bei PD-L1 $\geq 10\%$ oder • Nivolumab / Ipilimumab + Chemotherapie oder • Pembrolizumab + Chemotherapie oder • Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder • Carboplatin + nab-Paclitaxel	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Tislelizumab ist die in China durchgeführte, multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie RATIONALE 307 zum Vergleich von
 - Tislelizumab + Carboplatin / Paclitaxel
 - Tislelizumab + Carboplatin / nab-Paclitaxel
 - Carboplatin / Paclitaxel.
- Tislelizumab führte in den beiden Studienarmen gegenüber der Chemotherapie-Kontrolle zu einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Im Tislelizumab + Carboplatin / Paclitaxel-Arm wurde die Gesamtüberlebenszeit gegenüber der Chemotherapie-Kontrolle verlängert. Der Einfluss von Tislelizumab auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate mit Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Progress beeinflusst.
- Tislelizumab führte nicht zu einer höheren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Immunvermittelte Ereignisse aller Schweregrade traten bei etwa 50% der Pat. auf. Im nab-Paclitaxel-Arm lag die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 33,1%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tislelizumab aus der Studie RATIONALE 307 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 Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung und plattenepithelialer Histologie zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.

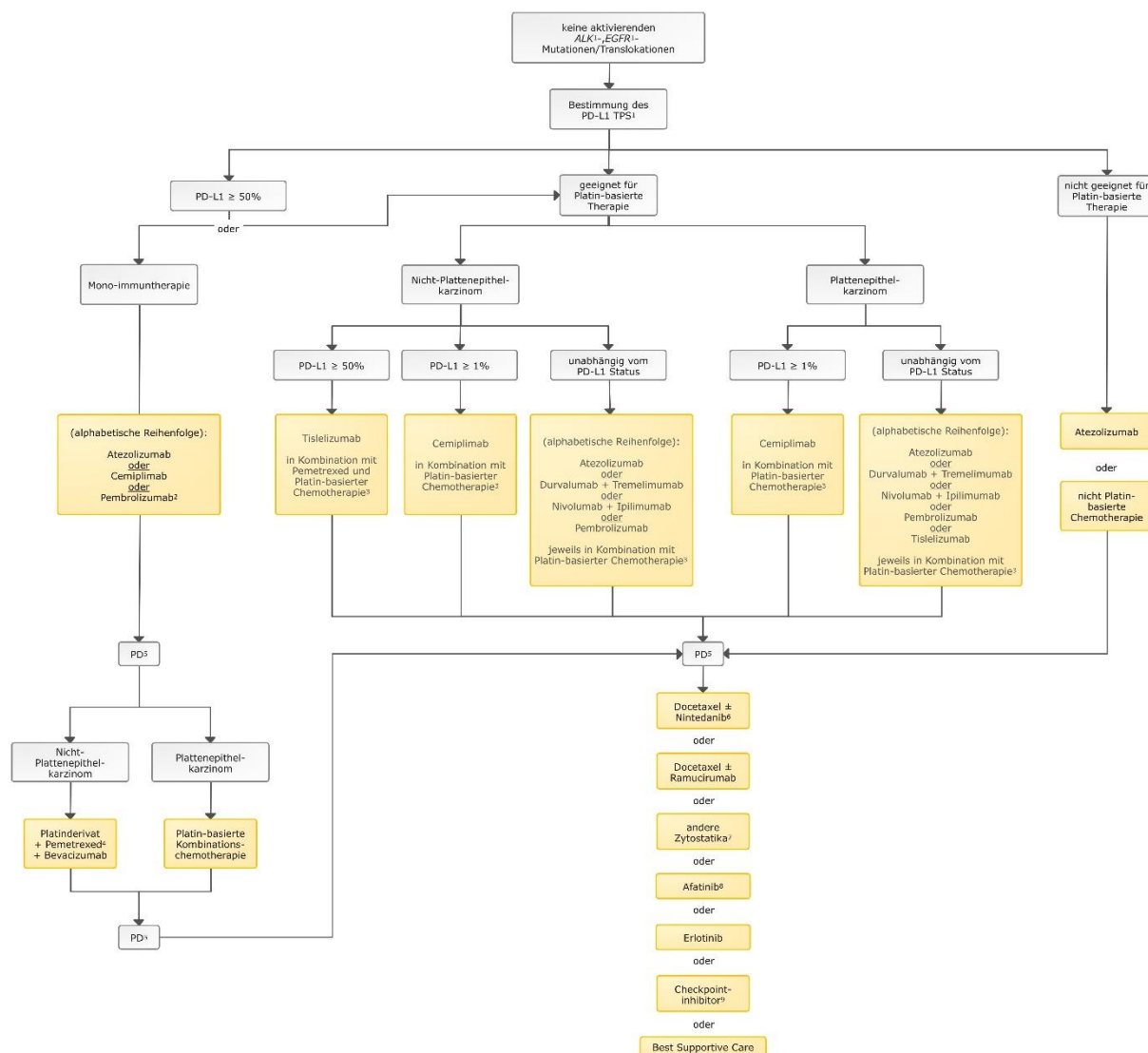
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem 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 Tumorthherapie 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 Chemotherapie beim plattenepithelialen NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie beim fortgeschrittenen, plattenepithelialen NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
RATIONALE 307 [3, 4, 5],	Alle	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel + Tislelizumab	241	47,9 vs 74,2 ⁶	5,5 vs 7,7 0,452 ⁷	19,4 vs 26,1 0,673

Dossier						p < 0,0001	p = 0,0058
	Alle	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + nab-Paclitaxel + Tislelizumab	240	47,9 vs 73,9 ⁶	5,5 vs 9,5 0,450 ⁷ p < 0,0001	19,4 vs 23,3 0,817 p = 0,0971

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 weitgehend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 307. Die Studie war dreiarstig. Kontrollarm war Carboplatin + Paclitaxel. In den beiden Studienarmen wurde Tislelizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel kombiniert. Letzter Datenschnitt und Studienabschluss war der 28. 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, 5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit NSCLC und war einer der sekundären Studienendpunkt in RATIONALE 307. Im Studienarm mit Tislelizumab + Carboplatin / Paclitaxel wurde die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert, nicht im Studienarm mit Carboplatin / nab-Paclitaxel.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das Studiendesign ein Crossover aus dem Kontrollarm zu einer Postprogressionstherapie mit einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor vorsah. 56,1% der Pat. im Kontrollarm erhielten eine solche Therapie im Rezidiv.

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 Studienendpunkte. Es wurde im Tislelizumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert, sowohl in der Studienarm mit Paclitaxel auch im Studienarm mit nab-Paclitaxel. Nach 24 Monaten gibt es nur wenige Rezidive. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 36 Monaten liegt im Paclitaxel-Arm etwas höher als im nab-Paclitaxel-Arm.

Die Remissionsrate wurde durch Tislelizumab in beiden Studienarmen signifikant gesteigert.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 in den 3 Studienarmen gleich häufig auf (89,2 / 89,0 vs 84,6%) auf.

Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 46,7 bzw. 51,7%% der Pat. in den Tislelizumab-Armen und 7,7% im Kontrollarm registriert. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren. Am häufigsten treten Hautreaktionen auf, gefolgt von Endokrinopathien und Pneumonitis.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 33,1% am höchsten im Tislelizumab- / nab-Paclitaxel-Arm, gefolgt von 19,2% im Tislelizumab- / Paclitaxel-Arm und von 15,4 im Chemotherapie-Kontrollarm mit 15,4%.

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. Die inhaltliche Problematik des Crossover wird nicht thematisiert.

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 [6].

ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 4

6. Kombinationstherapie

Tislelizumab wird in dieser Indikation in Kombination mit Carboplatin und einem Paclitaxel-Präparat 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 307 zeigt Tislelizumab eine hohe Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie beim fortgeschrittenen, plattenepithelialen NSCLC. Der Effekt zeigt vor allem beim progressionsfreien Überleben. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

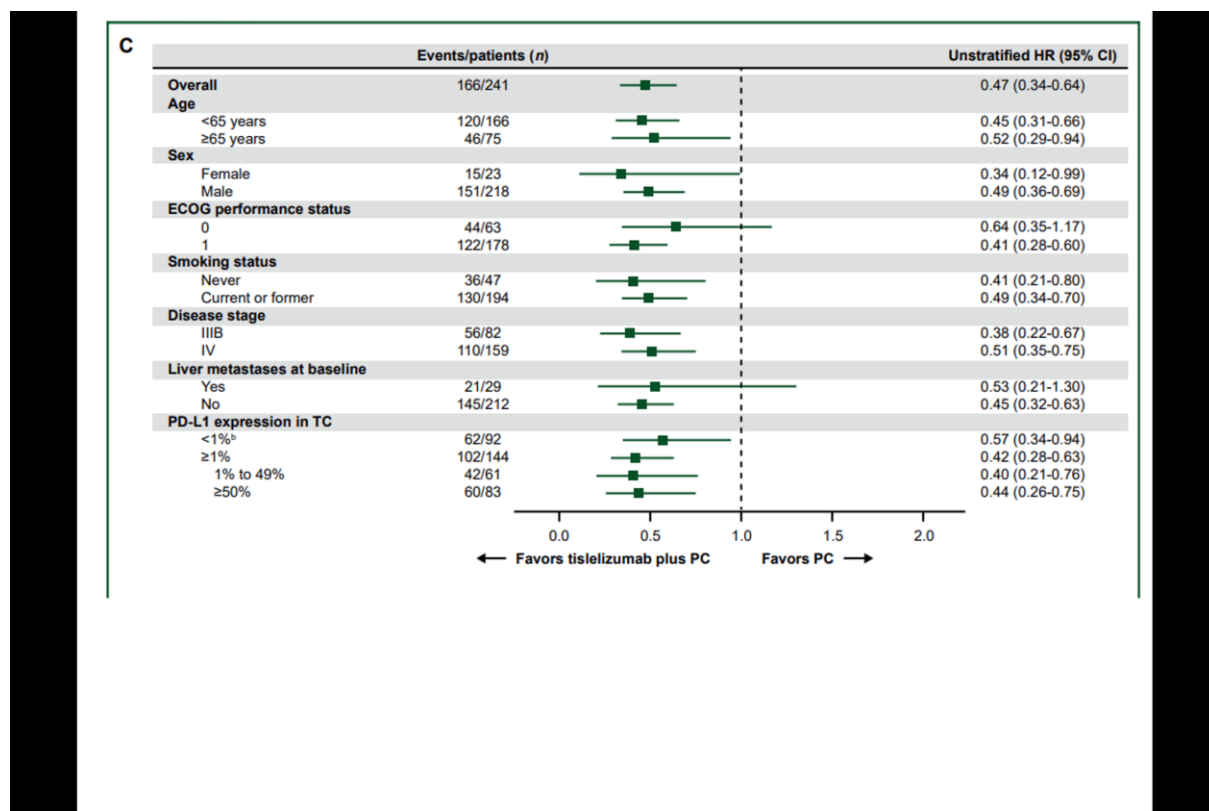
Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

In RATIONALE 307 führte die Kombination von Tislelizumab + Carboplatin / Paclitaxel zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Carboplatin / Paclitaxel. Die Kombination von Tislelizumab + Carboplatin / nab-Paclitaxel zeigte diesen Unterschied nicht. In der Interpretation der Daten sind insbesondere 2 Faktoren zu berücksichtigen

- Crossover: Ein Crossover mit Verwendung von PD-1/PD-L1-Inhibitoren war bei Progress im Studiendesign vorgesehen und wurde insgesamt bei 56,2% der Pat. umgesetzt. Die hohe Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat mutmaßlich einen relevanten Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit. In den publizierten Daten werden hierzu weitere Analysen unter Einsatz des Two-Stage-Modells zur Korrektur von Crossover-Effekten durchgeführt. Hierbei bestätigt sich der Effekt des Crossover auf das Gesamtüberleben [1].
- Toxizität von nab-Paclitaxel: Im nab-Paclitaxel-Arm kam es zu einer hohen Therapieabbruchrate bei über einem Drittel der Pat. Dies kann auch einen Einfluss auf die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit haben.

Expression von PD-L1

Die publizierten Daten zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Wirksamkeit von Tislelizumab von der PD-L1-Expression, hier dargestellt beim progressionsfreien Überleben im Vergleich des Studienarms Tislelizumab / Carboplatin + Paclitaxel vs Carboplatin / Paclitaxel [1]:



Die Intensität der PD-L1-Expression bei den positiven Pat. zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren

RATIONALE 307 wurde 2018 gestartet. Inzwischen sind in Deutschland zahlreiche CPI beim fortgeschrittenen NSCLC zugelassen worden. Welcher der bessere/beste CPI ist, kann nicht durch indirekte Vergleiche der unterschiedlich durchgeführten Zulassungsstudien entschieden werden.

Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung und plattenepithelialer Histologie zur Verfügung. Die vorgelegten Daten suggerieren eine bessere Verträglichkeit von Paclitaxel anstelle von nab-Paclitaxel in der Chemotherapie.

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/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Wang J, Lu S, Yu X et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2021 ;7(5):709-717, 2021. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.0366](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0366)
4. Wang J, Yu X, Barnes G, Leaw S, Bao Y, Tang B. The effects of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from a phase 3 randomized clinical trial. Cancer Treatment and Research Communications 30:100501, 2022. DOI: [10.1016/j.ctarc.2021.100501](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100501)
5. Wang J, Lu S, Yu X et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. ESMO Open 9:103727, 2024. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.103727](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103727)

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.