



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, fortgeschritten, nach Vortherapie)

veröffentlicht am 1. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1128

IQWiG Bericht Nr. 1968

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 beim fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Vortherapie. Tislelizumab ist zugelassen als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach platinbasierter Chemotherapie. 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	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel +Nintedanib 	beträchtlich	Anhaltspunkt	PD-L1 negativ	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				PD-L1 positiv	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den aktuellen Empfehlungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Tislelizumab ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie RATIONALE 303 zum Vergleich von Tislelizumab vs Docetaxel.
- Tislelizumab führte in dieser Population bei Studienchluss nicht zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die diesbezüglichen Ergebnisse im Dossier unterscheiden sich von der Primärpublikation.
- Tislelizumab führte gegenüber Docetaxel zu einer signifikanten Senkung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse.
- Der Bericht des IQWiG enthält den Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens bei Pat. ohne Nachweis einer PD-L1-Expression und keines Zusatznutzens bei Pat. mit PD-L1 Expression.

Mit Tislelizumab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Zweitlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Das Patientenkollektiv ist heute klein. Die Wirksamkeit von Tislelizumab nach CPI-Vorbehandlung ist unklar.

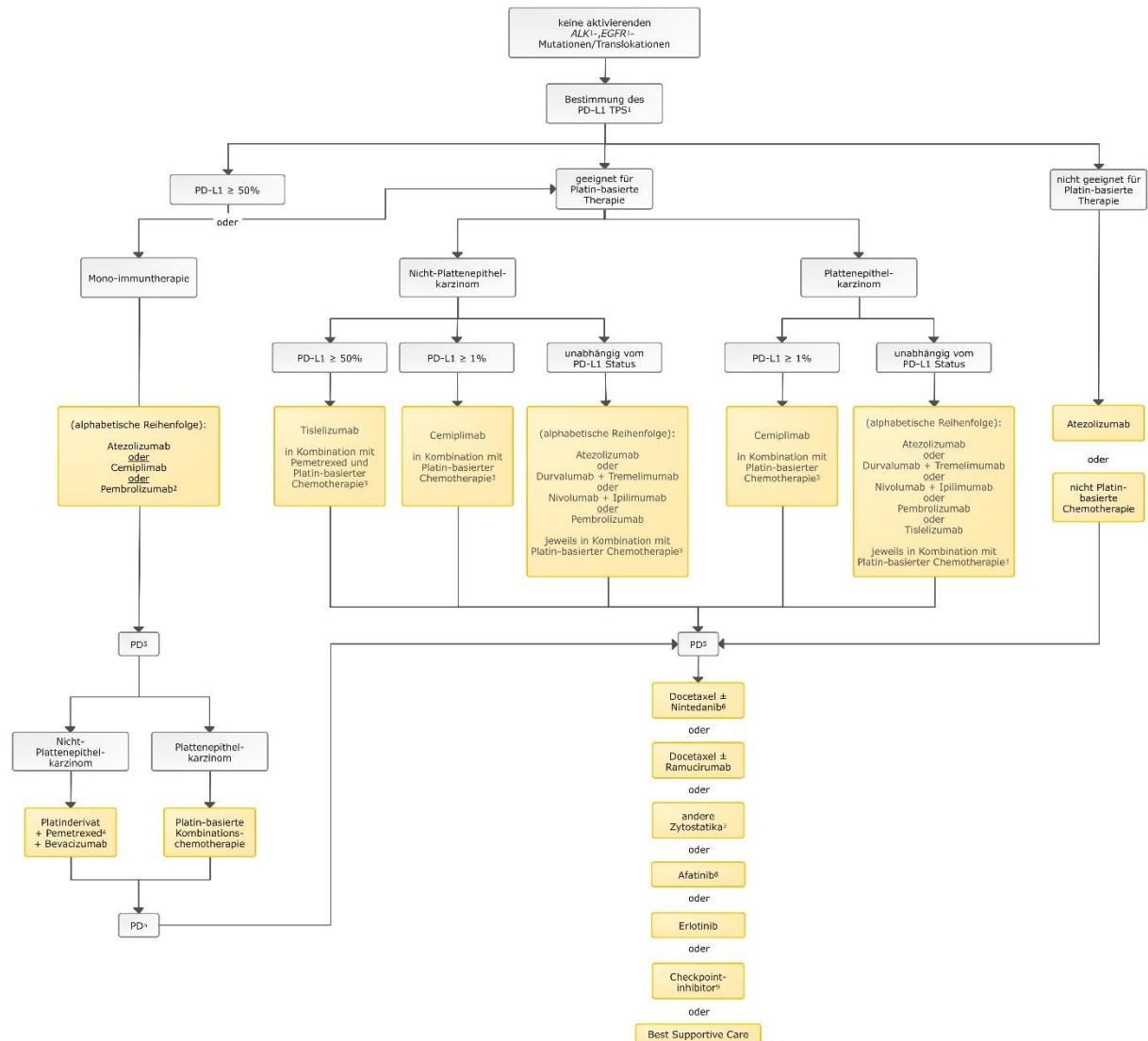
2. Einleitung

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]. Das trifft insbesondere auf Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärheit nach systemischer Vortherapie zu.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter beim r/r NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie, Molekulardiagnostik, PD-L1-Status und Vortherapie [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]



Die Optionen für die Zweitlinientherapie von Pat. ohne Nachweis genetischer Marker für eine molekular zielgerichtete Therapie sind vielfältig. Die Mehrzahl der Arzneimittel wurde gegen Docetaxel, nach einer reinen Chemotherapie in der Erstlinie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Keine der Zweitlinientherapiestudien wurde nach dem aktuellen Standard, einer Chemotherapie + Immunocheckpoint-Inhibitor (CPI) geprüft.

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 nach systemischer Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie mit Tislelizumab beim r/r NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
RATIONALE 303 [3], Dossier	alle	Docetaxel	Tisleizumab	805 (2:1)	4,9 vs 9,8 ⁶	2,3 vs 2,9 0,851 ⁷ p = 0,2318	11,7 vs 15,4 0,791 p = 0,0838

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 Tisleizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1. Weitere Optionen sind zielgerichtete Therapien bei Nachweis der Therapie-steuernden genetischen Aberrationen, sowie die zugelassenen Arzneimittel Afatinib, Erlotinib und Ramucirumab/Docetaxel.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 303. Die Studie enthielt eine 2:1 Randomisierung von Tisleizumab versus Docetaxel. Letzter Datenschnitt und Studienabschluss war der 18. Januar 2024.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.

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 der primäre Studienendpunkt in RATIONALE 303. Zum finalen Datenschnitt war die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Dieses Ergebnis weicht von der Primärpublikation ab. Hier hatte sich eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 16,9 vs 11,9 Monaten gezeigt (HR 0,66; p<0,0001).

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Es wurde im Tisleizumab-Arm gegenüber der Kontrolle nicht signifikant verlängert.

Die Remissionsrate wurde durch Tisleizumab gegenüber Docetaxel etwa verdoppelt.

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

Allgemeine Parameter des Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Änderungen bei Symptomen zugunsten von Tisleizumab sind eher auf das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum zurückzuführen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 häufiger im Docetaxel- als im Tislelizumab-Arm (**72,4** vs. **42,7%**) auf. Die Rate von immunvermittelten Nebenwirkungen aller Schweregrade wird in der Primärpublikation mit 18,9% angegeben. Am häufigsten waren Hypothyreose mit 7,9% und Lungenerkrankungen (Pneumonitis) mit 4,5%.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 10,8% im Tislelizumab-Arm niedriger als im Docetaxel-Arm mit 13,3%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf die bessere Verträglichkeit von Tislelizumab im Vergleich gegenüber Docetaxel. Die Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität werden nicht berücksichtigt. Auf der Basis dieser Auswertung und der vom G-BA festgelegten ZVT wird eine Subgruppenbildung nach der PD-L1-Expression vorgeschlagen mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Pat. mit einer PD-L1-Expression <1% und keinem Zusatznutzen bei den anderen Pat.

Der Bericht wurde 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].

ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 5

6. Kombinationstherapie

Tislelizumab wird in dieser Indikation als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln.

7. Diskussion

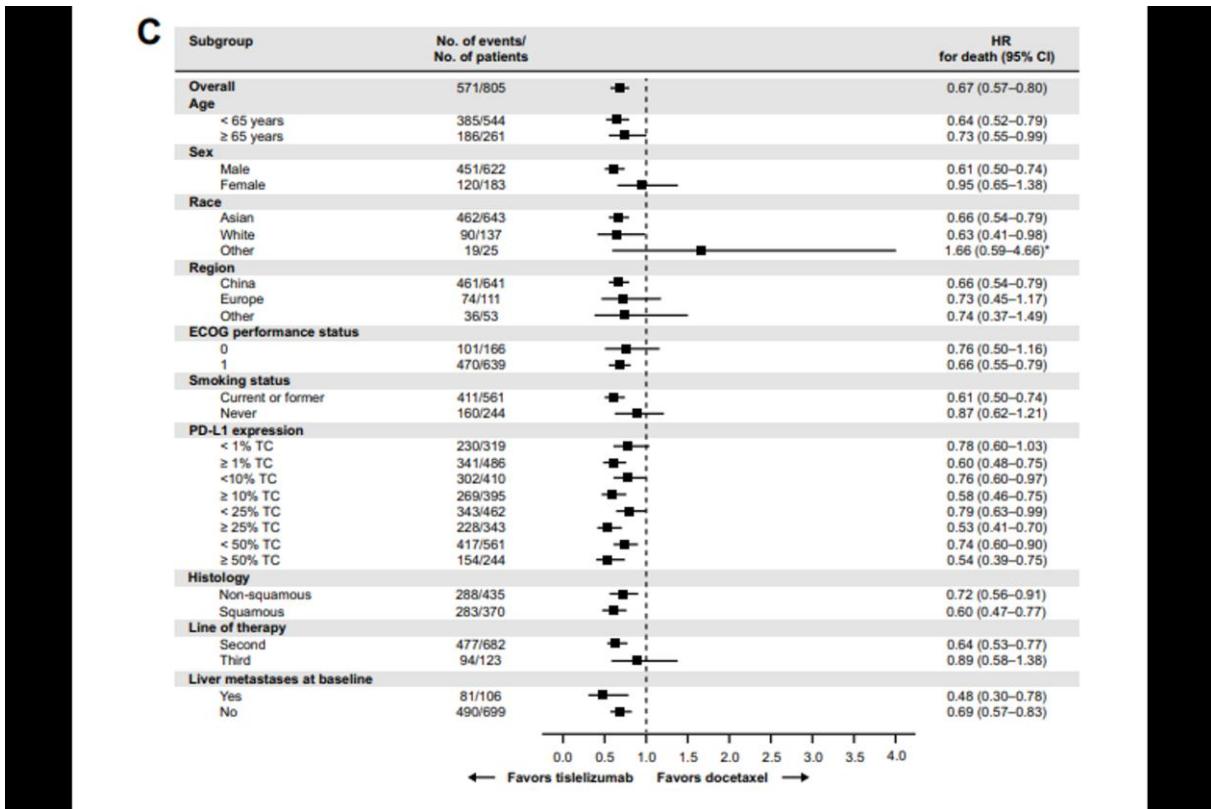
Tislelizumab ist ein neuer PD-1-Inhibitor mit Zulassungen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes. In RATIONALE 303 zeigt Tislelizumab eine Wirksamkeit als Monotherapie beim r/r NSCLC nach platinbasierter Chemotherapie. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Aktueller Versorgungskontext

Die Studie RATIONALE 303 wurde 2017 gestartet. Die aktuelle Versorgung in Deutschland entspricht nicht mehr dem damaligen Standard. Es gibt derzeit in Deutschland nur wenige Pat., die weder in der perioperativen Therapie noch im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt wurden. Entsprechend ist das aktuelle Patientenkollektiv nicht mehr mit dem Kollektiv von RATIONALE 303 vergleichbar. Das betrifft nicht nur Tislelizumab. Auch bei den anderen, in dieser Indikation zugelassenen CPI ist die Wirksamkeit beim r/r NSCLC nach Immunvortherapie unklar.

Relevanz von Subgruppen

In der Primärpublikation sind die Ergebnisse von RATIONALE 303 nach den Stratifikationsmerkmalen aufgeschlüsselt [3]:



Danach zeigt sich u. a. keine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Pat. ohne nachweisbare PD-L1-Expression. Das ist schwer mit dem IQWiG-Vorschlag für einen Zusatznutzen von Tisleizumab in dieser Subgruppe zu vereinbaren.

Nebenwirkungen

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

Mit Tisleizumab steht jetzt ein weiterer Immunkontroll-Inhibitor für die Zweitlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Das Patientenkollektiv ist heute klein. Die Wirksamkeit von Tisleizumab nach CPI-Vorbehandlung ist unklar.

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. Zhou C, Huang D, Fan Y et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 18:93-105, 2023. DOI: [10.1016/j.jtho.2022.09.217](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.217)
4. Huang D, Zhou C, Barnes G, et al. The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine* 12:17403-17, 2023. DOI: [10.1002/cam4.6361](https://doi.org/10.1002/cam4.6361)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

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.