

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. April 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Tislelizumab
(Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Erstlinie
lokal fortgeschritten oder metastasiert, nicht resezierbar, TAP $\geq$ 5,
Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. April 2025
Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1148
IQWiG Bericht Nr. 1969

1. Zusammenfassung
2. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab (Tevimbra®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Tislelizumab wird angewendet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP ≥ 5). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Tislelizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 positiv	Nivolumab + Chemotherapie Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Chemotherapie	Nicht beansprucht	-	nicht belegt	-
PD-L1 negativ	Cisplatin in Kombination mit 5Fluorouracil	Nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer ordnet Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score ≥ 10 %) der Subgruppe 1 und Pat. mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score ≥ 5 % bis < 10 %) der Subgruppe 2 zu.

Unterlagen für Subgruppe 1 werden im Dossier nicht präsentiert. Vergleichstherapie wäre der Einsatz einer Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor mit Chemotherapie oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor [1-4]. Tislelizumab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper.

In der Zulassungsstudie RATIONALE-306 bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurden 649 Pat. randomisiert in Chemotherapie + Placebo (Platin / 5-FU oder Platin / Paclitaxel) vs. Chemotherapie + dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit Tislelizumab signifikant verbessert mit einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 10,6 auf 17,2 Monate (HR 0,66; $p < 0,0001$) [5].

In der Gesamtbewertung der Zulassungsstudie mittels der ESMO MCBS Version 1.1 erhält Tislelizumab den Grad 4 (1 niedrig – 5 hoch) [6].

Für Subgruppe 2 werden 30 Pat. aus der Zulassungsstudie RATIONALE 306 identifiziert und ausgewertet. Wir halten diese Patientengruppe für zu klein für eine belastbare Nutzenbewertung in dieser Indikation und verzichten auf eine ausführliche Stellungnahme.

In der Versorgung sehen wir Tislelizumab als vierte Therapieoption bei Pat. mit PD-L1+ Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinie.

2. Methodik zur Quantifizierung der PD-L1-Expression

Es gibt kleine aber feine Unterschiede zwischen den 3 Zulassungsstudien KN- 590, CM- 648 und Rationale 306, die alle mit einem Chemotherapiebackbone in der Indikation ESCC 1st line zugelassen sind.

Die PD-L1 Testung erfolgte bspw. mittels des VENTANA SP263 Assays in der RATIONALE 306, was die Vergleichbarkeit mit dem CPS-Score, mit dem man es ja didaktisch vergleicht, erschwert. Der CPS beschreibt # PD-L1-positive Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen geteilt durch Gesamtzahl der

Tumorzellen x 100, der TAP- Score beschreibt Fläche der PD-L1- positiver Tumorzellen und Immunzellen geteilt durch Tumorfläche x 100, soll heißen, dass trotz Ähnlichkeit der Scorings (Raymond E et al. Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in locally advanced unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-306. Oral Presentation at ESMO GI 2024.) diese nicht gänzlich vergleichbar sind und somit der Pathologe einen zusätzlichen Score vorlegen sollte, um dieses Medikament zu verschreiben.

Die Studien, mit denen die RATIONALE 306 konkurriert, sind die KN- 590 und die CM- 648.

Das Besondere in der Rationale 306 war, dass seine Investigator-chosen chemotherapy (platinum/fluoropyrimidine vs platinum/paclitaxel) gewählt werden konnte, also auch eine Platin- Taxan- basierter Backbone, was für die Zulassung von Bedeutung ist. Pembrolizumab ist ab einem CPS von 10 mit einem Platin- Fluoropyrimidin – Backbone zugelassen, Tislelizumab bereits ab einem TAP- Score von 5 mit der Möglichkeit ein Taxan in der 1st line einzusetzen und sogar mit Cis- oder Oxaliplatin. N= 15 (Arm A) + und n=12 (Arm B) pts. der Population der Rationale 306 erhielten sogar die vergleichsweise ungewöhnliche Kombination aus Taxan + Oxaliplatin. Auch die vergleichende CM- 648 lies nur einen Platin- 5Fu basierten Backbone zu oder aber die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab. In der CM- 648 wurde allerdings analog des TPS (# PD-L1-positive Tumorzellen geteilt durch Gesamtzahl der Tumorzellen x 100) getestet.

Falls nun der Patient keine positiven Tumorzellen auf PD-L1 hat, aber Immunzellen und diese den TAP von 5 erreichen und nicht den CPS von 10, dann ist Tislelizumab in dieser Lücke eine echte Therapiealternative. Auch die Möglichkeit der Therapie mittels einer Taxan- Doublette (bspw. auch FLT) ist eine neuartige Option, die formal weder mit Pembro- noch Nivolumab möglich ist.

Zum formalen Vergleich zeigte die 3 Studien im Cross- trial comparison der Gruppe aller randomisierter pts. in der CM648 nach 12mo ein OS von 54% vs. 65% in der Rationale 306 mit IO+Chemo. Die Chemotherapie only- Arme zeigten jeweils 44% vs. 44.9% nach 12mo. Die KN590 zeigte @ 12mo 51mo für IO+Chemo und im Cht only 38% @12mo. Bei den Patienten mit CPS 10 oder mehr, resp. TAP 10 oder mehr zeigte KN590 @12mo 55% OS während Rationale 306 67.4% zeigen konnte. Es zeigt sich also in den formal unzulässigen Cross- trial Vergleichen, dass Tislelizumab jeweils in der Effektivität etwas besser ist, bei im Vergleich relativ ähnlich Verlaufenden SOC- Armen, was Tislelizumab durchaus zu einem überlegenswerten Medikament für den Einsatz in der Praxis macht.

3. Literatur

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
3. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398:759-771. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
4. Doki Y, Ajani J, Kato K et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. N Engl J Med 2022;368:449-462. [DOI:10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380)
5. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2023;24:483-495. [DOI:10.1016/S1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00108-0)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), Prof. Dr. Thorsten Götze (Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt) und und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Klinikum im Friedrichshain, Berlin), erarbeitet.