

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 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, nach Vortherapie)**

veröffentlicht am 1. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1125

IQWiG Bericht Nr. 1970

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. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab (Tevimbra®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors. Tislelizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie indiziert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatz-nutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Nivolumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. mit frühem Rezidiv nach oder unter systemischer Chemotherapie ist Nivolumab. Bei Pat. mit gutem Ansprechen kann eine Wiederholung der Erstlinientherapie erwogen werden.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Tislelizumab vs Chemotherapie ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie RATIONALE 302. Als Chemotherapie wurde neben Taxanen auch das in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassene, aber in der Versorgung eingesetzte Irinotecan verwendet.
- Tislelizumab führte gegenüber Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,714; Median 2,3 Monate). Die Ansprechrates wurden gesteigert, die progressionsfreie Überlebenszeit war nicht unterschiedlich.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Tislelizumab-Arm signifikant niedriger als im Kontroll-Arm. Die Rate von Therapieabbrüchen war im Chemotherapie-Arm höher.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Tislelizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor bei Pat. mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Chemotherapie zur Verfügung. Daten zum direkten Vergleich liegen nicht vor.

2. Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können aufgrund des grundsätzlich guten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie zudem einen Organerhalt ermöglichen.

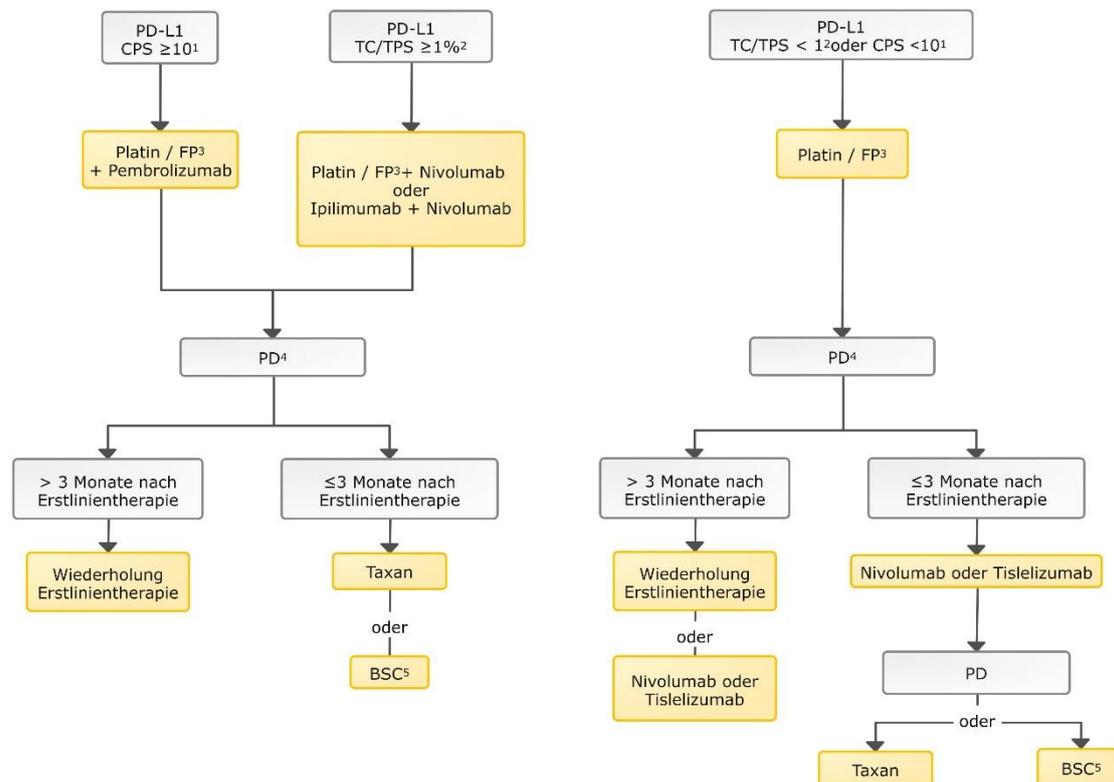
3. Stand des Wissens

Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt (Empfehlung 9.13, Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2) [1]

- Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden, sofern zuvor keine Immuntherapie durchgeführt wurde.

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Stadium IV [2]



Die Zulassung von Nivolumab basierte auf der Phase III-Studie ATTRACTION-3 bei Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Plattenepithelkarzinom nach Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin. Hier wurden Pat. zwischen Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) versus den PD-1 Inhibitor Nivolumab (240 mg fixe Dosis) randomisiert [3]. Etwa die Hälfte der Pat. hatte PD-L1 positive Karzinome. Unabhängig vom PD-L1-Status war das Gesamtüberleben mit Immuntherapie signifikant besser (Median 10,9 vs. 8,4 Monate, HR 0,77 (0,62-0,96), p=0,019). Zudem war die Rate an Nebenwirkungen insgesamt und im Schweregrad 3-4 unter Chemotherapie signifikant höher.

Tislelizumab ist ein 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.

Daten aus Phase-III-Studien zur Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des HER2-Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Pat. mit einer Tumor Area Positivity (TAP) ≥ 5 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tislelizumab beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vorbehandlung

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
RATIO-NALE 302 [4]	Zweitlinie	Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan	Tislelizumab	512	9,8 ⁶ vs 20,3 p = 0,0008	2,1 vs 1,6 0,824 ⁷ p = 0,0569	6,3 vs 8,6 0,714 p = 0,0003
		Docetaxel, Paclitaxel	Tislelizumab	277	13,8 ⁶ vs 22,3 p = 0,0606	2,6 vs 2,0 0,845 ⁷ p = 0,2133	7,0 vs 9,7 0,801 p = 0,0828

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Bei den Empfehlungen zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurde vor der Zulassung von Tislelizumab folgendermaßen differenziert:

- Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit Chemotherapie
 - o >3 Monate: Wiederholung
 - o ≤ 3 Monate: Taxan
- PD-L1 positiv, Vortherapie mit Chemotherapie
 - o >3 Monate: Wiederholung oder Nivolumab
 - o ≤ 3 Monate: Nivolumab

Die vom G-BA festgelegte ZVT bildet diesen Standard z. T. ab. Es fehlt die Differenzierung nach der Dauer des vorherigen Ansprechens.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie RATIONALE 302. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4]. Im Dossier wird die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat. ausgewertet, definiert als Tumor Area Positivity (TAP) ≥ 5 . Insgesamt waren 512 Pat. randomisiert worden.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Endpunkt bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von RATIONALE 302. Die Hinzunahme von Tislelizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nachhaltig und zeigte sich auch in der Überlebensrate nach 24 und 36 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von RATIONALE 302. Sie wurde nicht signifikant verlängert (HR 0,678; Median 1,3 Monate).

Die Ansprechrate lag bei etwa 20%.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-OES18 erhoben. Hier zeigten sich Vorteile zugunsten von Tislelizumab bei der Symptomskala Reflux und bei der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten in der Gesamtpopulation von RATIONALE 302 bei 46,3% der Pat. im Tislelizumab- und bei 67,9% im Chemotherapie-Arm auf. Eine tabellarische Übersicht findet sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Tislelizumab beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vorbehandlung [4]

TABLE 3. Summary of Adverse Events

Adverse Event	Tislelizumab (n = 255)	Chemotherapy (n = 24)
Patients with at least one TEAE, No. (%)	244 (95.7)	236 (98.3)
≥ Grade 3 TEAE	118 (46.3)	163 (67.9)
Serious TEAE	105 (41.2)	105 (43.8)
TEAE leading to treatment discontinuation	49 (19.2)	64 (26.7)
TEAE leading to death ^a	14 (5.5)	14 (5.8)
Patients with at least one TRAE, No. (%)	187 (73.3)	225 (93.8)
≥ Grade 3 TRAE	48 (18.8)	134 (55.8)
Serious TRAE	36 (14.1)	47 (19.6)
TRAE leading to treatment discontinuation	17 (6.7)	33 (13.8)
TRAE leading to death ^a	5 (2.0)	7 (2.9)
TRAEs occurring in ≥ 10% of patients, No. (%) ^b		
AST increased	29 (11.4)	9 (3.8)
Anemia	28 (11.0)	83 (34.6)
Hypothyroidism	26 (10.2)	0 (0.0)
Fatigue	19 (7.5)	33 (13.8)
Decreased appetite	16 (6.3)	75 (31.3)
Diarrhea	14 (5.5)	66 (27.5)
Asthenia	12 (4.7)	28 (11.7)
Malaise	10 (3.9)	35 (14.6)
Weight decreased	8 (3.1)	25 (10.4)
Nausea	7 (2.7)	66 (27.5)
Leukopenia	7 (2.7)	30 (12.5)
WBC count decreased	5 (2.0)	98 (40.8)
Vomiting	4 (1.6)	43 (17.9)
Constipation	4 (1.6)	25 (10.4)
Neutrophil count decreased	3 (1.2)	94 (39.2)
Neutropenia	2 (0.8)	31 (12.9)
Alopecia	0 (0.0)	42 (17.5)

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event; TRAE, treatment-related adverse event.

^aDeath events because of disease progression were excluded. Deaths attributed to TRAEs included one each of hemoptysis, pulmonary arterial hypertension, upper gastrointestinal hemorrhage, pneumonia, and decreased platelet count in the tislelizumab arm, and three of septic shock, and one of pneumonia, febrile neutropenia, death, and multiple organ dysfunction syndrome in the chemotherapy arm.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 6,7% im Tislelizumab- versus 13,8% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bewertung fokussiert darauf, dass die vom pU vorgelegten Unterlagen nicht der vom G-BA festgelegten ZVT entsprechen.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Tislelizumab wird als Monotherapie eingesetzt.

6. 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 Oncology (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: 4

7. Diskussion

Tislelizumab ist der zweite, neu zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor für das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vortherapie mit Zytostatika.

Wirksamkeit

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Tislelizumab in dieser Indikation sind plausibel, nachdem auch Nivolumab und Pembrolizumab eine Wirksamkeit zeigten [6] und vergleichbare Ergebnisse bei den pathophysiologisch sehr ähnlichen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erzielt wurden.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate ist unter Tislelizumab signifikant niedriger als unter Chemotherapie.

Limitationen

Wichtigste Limitation ist das Fehlen eines direkten Vergleichs mit einem anderen CPI, hier vor allem gegenüber Nivolumab.

Die Wirksamkeit nach vorheriger Immuntherapie ist nicht belegt.

Darüberhinaus wird das progressionsfreie Überleben nicht signifikant verlängert, auch ist die objektive Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit überschaubar. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf.

Mit Tislelizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor bei Pat. mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach systemischer Vortherapie zur Verfügung.

8. 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. Kato K, Cho B, Takahashi M et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 20:1506-1517, 2019. [DOI:10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
4. Shen L, Kato K, Kim SB et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2022;40:3065-3076. [DOI:10.1200/JCO.21.01926](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

6. Kojima T, Shah MA, Muro K et al., KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 38:4138-4148, 2020. [DOI:10.1200/JCO.20.01888](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888)

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.