

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

**(Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs,
lokal fortgeschritten oder metastasiert, TAP $\geq$ 5, HER2-, Erstlinie,
Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1149

IQWiG Bericht Nr. 1961

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

Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab (Tevimbra®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Tislelizumab wird angewendet in Kombination mit einer Fluoropyrimidin (FP)- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2- Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs 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

Sub- gruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit
PD-L1 positiv	Nivolumab + Platin-/FP-haltige Chemotherapie (CPS ≥ 1) Pembrolizumab + Platin-/FP-haltige Chemotherapie (CPS ≥ 5)	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
PD-L1 negativ	verschiedene Zytostatika-Kombinationen	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst alle zugelassenen Arzneimittel und enthält jetzt auch Oxaliplatin-haltige Therapieschemata.
- Die Definition von PD-L1-Positivität weicht von bisher zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) ab. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass Pat. mit einer Tumor Area Positivity (TAP) ≥ 5 bei Anwendung anderer Kriterien für die PD-L1-Expression als negativ eingestuft werden. Deshalb halten wir einen Vergleich gegenüber den anderen zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren für klinisch relevant.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie RATIONALE 305 zum Vergleich einer Kombination von Tislelizumab mit FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs Chemotherapie.
- Die Hinzunahme von Tislelizumab führte zur Steigerung der Ansprechrates, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil von Tislelizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Tislelizumab-Arm höher als im Placebo-Arm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tislelizumab aus der Studie RATIONALE 305 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, PD-L1+ Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus stehen jetzt drei CPI für die Erstlinie in Kombination mit Chemotherapie zur Verfügung.

2. Einleitung

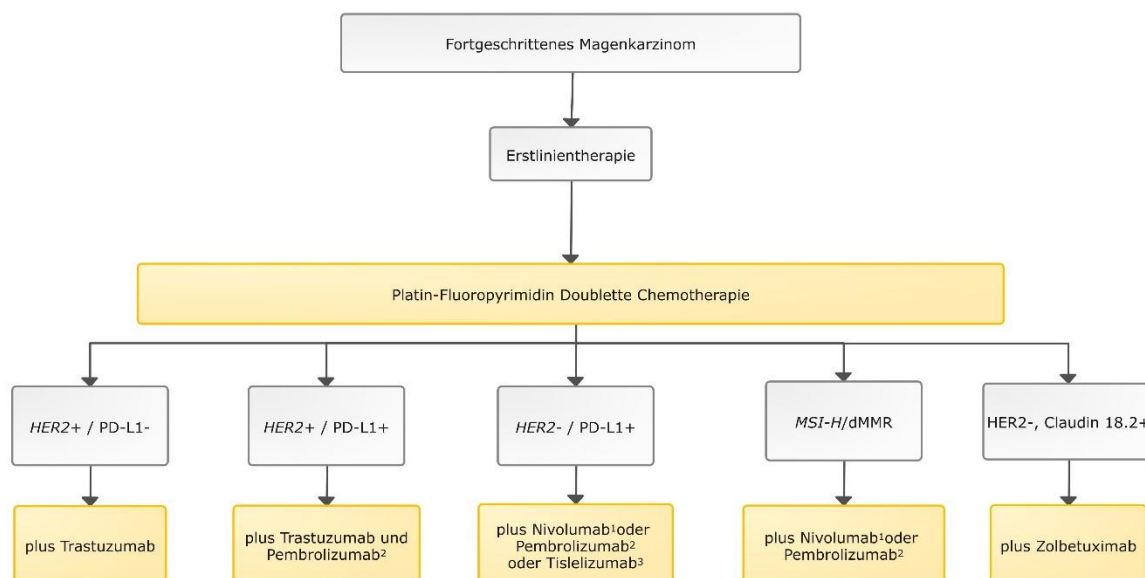
Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prognose der Pat. wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt.

In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium besteht nach dem heutigen Stand des Wissens keine kurative Therapieoption [1-3]. Vor Einleitung einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium ist der HER2 Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

3. Stand des Wissens

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms [2]



Auf der Basis der Phase-III-Studie CheckMate 649 wurde Nivolumab bei Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 5 [4] und der Phase-III-Studie Keynote-859 Pembrolizumab bei Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 1 aufgenommen [5]. Letztere Ergebnisse ergänzten die positiven Studiendaten der Phase-III-Keynote-590-Studie, die zu einer EU-Zulassung von Pembrolizumab bei Pat. mit CPS ≥ 10 führten [6].

Pat. mit Karzinomen mit schwacher PD-L1 Expression profitieren nur marginal von der Hinzunahme eines Immuncheckpointinhibitors zur Erstlinien-Chemotherapie [7].

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: Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Pat. mit HER2-, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergang mit TAP ≥ 5

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
RATIO- NALE 305 [8]	fortgeschritten nicht resezierbar, oder metasta- siert, HER2-, TAP >5	Cisplatin + 5FU oder Ox- aliplatin + Capecitabin	Cisplatin + 5FU oder Oxalipla- tin + Capeci- tabin + Tisleli- zumab	564	42,6 ⁶ vs 51,5 p = 0,0346	5,9 vs 7,2 0,678 ⁷ p = 0,0001	12,8 vs 16,4 0,709 p = 0,0005

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)

Standard in der Erstlinienchemotherapie des fortgeschrittenen nichtresezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang war früher eine Chemotherapie-Doubl-
lette. Die Verteilung in RATIONALE 305 war

- Oxaliplatin + Capecitabin: 93% der Pat.
- Cisplatin + 5FU: 7% der Pat.

Bei PD-L1+ Pat. gilt inzwischen die Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab als Standard.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie RA-
TIONALE 305. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-
Journals publiziert [8]. Im Dossier wird die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat.
ausgewertet, definiert als Tumor Area Positivity (TAP) ≥ 5 . Insgesamt waren 997 Pat. randomisiert wor-
den.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiertem/refraktärem Magen-
karzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von RATIONALE 305. Die Hinzunahme
von Tislelizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist nach-
haltig und zeigte sich auch in der Überlebensrate nach 36 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von RATIONALE 305. Sie wurde
signifikant verlängert (HR 0,678; Median 1,3 Monate).

Die Ansprechrate lag bei 51,5%.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-STO22 erhoben. Hier zeigten sich Vorteile zugunsten von Tislelizumab bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen, sowie bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts. Ebenso zeigte sich ein Vorteil bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Gesamtpopulation von RATIONALE 305 bei 54% der Pat. im Tislelizumab- und bei 50% im Placebo-Arm auf. 31% der Pat. im Tislelizumab-Arm hatten immunvermittelte Nebenwirkungen vs 12% im Placebo-Arm.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 16% im Tislelizumab- versus 8% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Die 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 regelhaft in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie, nicht in Kombination mit einer ‚neuen‘ Therapie 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 [9].

ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 3

Hier ist allerdings zu beachten, dass die Daten zur Lebensqualität zum Zeitpunkt der Bewertung nicht vorlagen.

7. Diskussion

Diese frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Pat. mit HER2-, fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom von Magen oder gastroösophagealem Übergang ist das dritte Verfahren in dieser Indikation. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Identifikation von PD-L1 positiven Pat.

Die bisher durchgeführten Studien zeigten, dass Pat. mit einer höheren PD-L1-Expression von der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren profitieren. Die im ersten Verfahren festgelegte Schwelle von PD-L1 ≥ 10 wurde später auf 5 bzw. 1 gesenkt.

In den Studien zu Tislelizumab wurde ein anderes Verfahren eingesetzt. Vergleichende Studien zeigen sehr ähnliche Ergebnisse, dennoch ist die Methodik nicht vollständig identisch. Deshalb bleibt für den direkten Vergleich der Studienpopulationen eine Unsicherheit. Die PD-L1 Testung erfolgte bspw. mittels des VENTANA SP263 Assays, 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-positiven Tumorzellen und Immunzellen geteilt durch Tumorfläche x 100, soll heißen, dass trotz Ähnlichkeit der Scorings [10] diese nicht gänzlich vergleichbar sind und somit der Pathologe einen zusätzlichen Score vorlegen sollte, um dieses Medikament zu verschreiben. In der CM- 649 waren 60% CPS 5 oder mehr positiv, in der Rationale 305 waren es ebenfalls 55%, was wiederum auf die Ähnlichkeit des Scorings und der Populationen hinweist. In der CM649 waren ca. 70% Magenkarzinome, in der Rationale 305 ca. 80%. Die Studien variieren, was natürlich auch kleine Unterschiede ausmachen kann.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,8 Monate in CM649, bezogen auf alle randomisierten Pat., vs 15,0 Monate in der RATIONALE 305. Bei den CPS ≥ 5 lag das Gesamtüberleben bei 14,4 Monaten in CM649, während es in RATIONALE 305 sogar bei 17,2 Monaten lag, hier bei TAP ab 5. Dies sind formal unzulässige CROSS-Trial-Vergleiche, deutet jedoch auf eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse hin - wenn der entsprechende korrekte Score vorliegt sein.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse liegt etwas unterhalb der Rate in den Zulassungsstudien für Nivolumab und Pembrolizumab. Solange keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, können Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, z. B. ethnischer Hintergrund, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, PD-L1+ Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus stehen jetzt drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Erstlinientherapie zur Verfügung.

8. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guide-line/html/index.html>
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al.: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:1005-1020, 2022. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Janjigian YY, Shitara K, Möhler M et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 398:27-40, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)

5. Rha SY, Oh DY, Yañez P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24:1181-1195, 2023. [DOI:10.1016/S1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6)
6. Sun JM, Shen L, Shah MA et al; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398:759-771, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
7. Leone AG, Mai AS, Fong KY et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. *ESMO Open* 9:103962, 2024. [DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103962](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103962)
8. Qiu MZ, Oh DY, Kato K et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 385:e078876, 2024. [DOI:10.1136/bmj-2023-078876](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078876)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. Möhler M, Oh DY, Kato K et al.: MO Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305. *ESMO 2024*, Abstract 397, 2024. [397MO Tislelizumab \(TIS\) plus chemotherapy \(CT\) vs placebo \(PBO\) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma \(GC/GEJC\): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305 - Annals of Oncology](#)
Full paper: [First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer with Programmed Death-Ligand 1 Expression \$\geq\$ 1%: A Retrospective Analysis of RATIONALE-305 | Advances in Therapy](#)

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.