



## (21785) TEVIMBRA, BeiGene Switzerland GmbH

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

TEVIMBRA wurde von Swissmedic per 11. April 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TEVIMBRA ist als Monotherapie für die Zweitlinienbehandlung bei Progression unter oder nach platin-basierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom indiziert, die noch keine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren erhalten haben.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

*Die Bindung der PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor, der sich auf T-Zellen befindet, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und der Zytokinproduktion. In einigen Tumoren kommt es zu einer Hochregulierung von PD-1-Liganden, und die Signalübertragung über diesen Weg kann zur Hemmung der aktiven T-Zell-Immunüberwachung von Tumoren beitragen.*

*Bei Tislelizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen PD-1 in der Variante des Immunglobulins G4 (IgG4), der mit hoher Spezifität und Affinität ( $K_D=0.15$  nM) an die extrazelluläre Domäne des menschlichen PD-1 bindet. Es blockiert die Bindung sowohl von PD-L1 und PD-L2 kompetitiv, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität in den T-Zellen in zellbasierten In-vitro-Assays. Tislelizumab bindet nicht an Fc-Gamma-Rezeptoren (FcγRs) und C1q und induziert daher keine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), keine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) und auch keine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC). Darüber hinaus hat Tislelizumab in mehreren allogenen Xenotransplantationsmodellen für humane Krebserkrankungen und in einem humanen PD-1-transgenen Mausmodell eine Reduzierung des Tumorwachstums gezeigt.*

##### Krankheitsbild<sup>2,3,4,5</sup>

Das Ösophaguskarzinom (EC) ist eine maligne Tumorerkrankung der Speiseröhre, die von der Schleimhaut ausgeht. Es kann nach seiner Ätiologie in zwei Haupttypen unterteilt werden:

- Adenokarzinom (AC) → entsteht aus Zellen der drüsenhaltigen Schleimhaut

<sup>1</sup> genehmigte Fachinformation Tevimbra (Stand 11.04.2024).

<sup>2</sup> Feller, Anita; Galli, Francesco; Rohrmann, Sabine 2019 *The rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in Switzerland.*

<sup>3</sup> NCCN 26.04.2024 *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.*

<sup>4</sup> Onkopedia 06.2023 *Ösophaguskarzinom.*

<sup>5</sup> WHO 2022 08.02.2024 *International Agency for Research on Cancer. Switzerland GLOBOCAN 2022.* <https://gco.iarc.who.int/today>.

- Plattenepithelkarzinom (Squamous cell carcinoma (SCC)) → entsteht aus den Epithelzellen der Schleimhaut

Weltweit ist das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (ESCC) der bei weitem häufigere Subtyp und macht fast 90 % der Fälle aus. In Europa, Nordamerika und Australien hingegen machen Adenokarzinome etwa 40-50 % aller Speiseröhrenkrebsfälle aus, wobei sich in den letzten Jahren ein Trend zu einem höheren Anteil adenoider Histologie abzeichnet. Das AC und das SCC haben unterschiedliche Risikofaktoren. Diese sind beim AC Übergewicht und gastro-ösophagealer Reflux wohingegen beim SCC starker Alkoholkonsum und Rauchen als die Hauptrisikofaktoren gelten.

Das Durchschnittsalter für das Auftreten von Speiseröhrenkrebs liegt zwischen 60 und 70 Jahren, obwohl immer mehr Patienten in jüngeren Jahren erkranken. Speiseröhrenkrebs tritt häufiger bei Männern auf (3-4 ♂ : 1 ♀). Bis zu einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist das Karzinom in der Regel asymptomatisch, und die häufigsten Symptome sind Schluckstörungen (zunächst bei fester Nahrung, später auch bei Flüssigkeiten) und Gewichtsverlust. Seltener können Odynophagie, Heiserkeit, Husten oder Brustschmerzen auftreten

EC's machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus. 2020 gab es weltweit schätzungsweise 604'000 Fälle von Speiseröhrenkrebs und 544'000 Todesfälle aufgrund eines Speiseröhrenkrebs. In der Schweiz belaufen sich die Zahlen auf schätzungsweise 660 Neudiagnosen pro Jahr und 490 Todesfälle pro Jahr. In der Schweiz macht das EC 1.1 % der jährlichen Krebs-Neuerkrankungen und 2.5 % der jährlichen Krebs-Todesfälle (Rang 12) aus.

Das SCC des Ösophagus hat eine höhere Tendenz einer frühen lymphatischen Ausbreitung und eine schlechtere Prognose im Vergleich zum AC des Ösophagus. Kurative multimodale Therapien gibt es nur für lokalisierte ESCC. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC haben eine schlechte Prognose mit einer Gesamtüberlebenszeit (OS) von weniger als einem Jahr.

### **Standard of Care<sup>6,7</sup>**

Je nach klinischer Situation stehen Patienten mit fortgeschrittenem (metastasiertem, inoperablem oder nach kurativer Therapie rezidiviertem) Ösophagealem SCC (ESCC) verschiedene palliative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Bei gutem Leistungsstatus wird in der Regel eine platinbasierte Doublet-Chemotherapie (Cisplatin/Oxaliplatin/Carboplatin plus Fluoropyrimidine oder Taxane) als palliative Erstlinientherapie angeboten. Diese wird bei positivem PD-L1-Status kombiniert mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Pembrolizumab und Nivolumab empfohlen. Ebenfalls kann auch die Kombinationstherapie Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden. Patienten mit einem ECOG PS >1 werden mit bestmöglicher supportiver Pflege behandelt. Lokalisierte Behandlungen wie Strahlentherapie (einschliesslich externer Bestrahlung oder Brachytherapie) und endoskopische Therapien (Stents) werden für die symptomatische Behandlung von Obstruktion und Dysphagie eingesetzt.

### 2L-Therapie

Sofern keine ICI in vorherigen Therapielinien eingesetzt wurden, wird in Europa aktuell Nivolumab für die 2L-Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten ESCC empfohlen. In Amerika werden auch Pembrolizumab und Tislelizumab in diesem Setting empfohlen. Andernfalls kommen Taxane oder Irinotecan in Frage sowie die Wiederholung der Erstlinienbehandlung (wenn diese länger als 3 Monate zurückliegt). Die Onkopedia-Leitlinien, die von der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO) unterstützt werden, empfehlen Taxane im Behandlungsalgorithmus für die Zweitlinie. Irinotecan wird als alternative Option genannt.

In der Schweiz ist keine spezifische Therapie in diesem Setting zugelassen und vergütet.

<sup>6</sup> NCCN 26.04.2024 *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*.

<sup>7</sup> Onkopedia 06.2023 *Ösophaguskarzinom*.

## Studienlage

Es wurde die abgeschlossene Phase-III Studie RATIONALE-302 eingereicht, welche die Wirkung von Tislelizumab gegen Chemotherapie (ChT) bei der 2L-Therapie des ESCC untersuchte. Zudem wurde ein indirekter Vergleich (ITC) mit Nivolumab und Pembrolizumab eingereicht.

### Studie 1 – RATIONALE-302 (NCT03430843)

van Cutsem, E. et al. *Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life*. ESMO open 2022; 7 (4): 100517

Shen, Lin et al. *Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2022; 40 (26): 3065–3076

Ajani, J. et al. *Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study*. ESMO open 2024; 9 (1): 102202

## Design

Die Wirksamkeit von TEVIMBRA wurde bei Patienten mit inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC, die während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung eine Krankheitsprogression zeigten in der multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv gegen Chemotherapie kontrollierten Phase-III Studie RATIONALE-302 (NCT03430843) untersucht.

## Ein- und Ausschlusskriterien

- Histologisch gesicherte Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre (ESCC)
- Tumorprogression während oder nach der systemischen Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenem inoperablem/metastasiertem ESCC
  - Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während der Behandlung oder innerhalb von ≤ 180 Tagen nach Beendigung der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung (Chemotherapie oder Chemoradiotherapie) waren teilnahmeberechtigt, sofern alle anderen Kriterien erfüllt waren
  - Definition: Eine Therapielinie beginnt mit der Verabreichung des ersten Wirkstoffs in einem Schema und endet mit dem Fortschreiten der Krankheit. Eine Therapielinie bleibt erhalten, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten gewechselt wird
- Mindestens eine messbare/bewertbare Läsion nach RECIST v1.1, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung vom Prüfarzt/Radiologie vor Ort bestimmt wurde (Läsionen, die zuvor bestrahlt wurden, wurden als auswertbar betrachtet, sofern nach Abschluss der Strahlentherapie ein Fortschreiten der Krankheit nachgewiesen wurde).
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1 vor der Randomisierung

Die Patienten wurden unabhängig von der PD-L1-Expression in ihrem Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebeproben retrospektiv auf ihren PD-L1-Expressionsstatus untersucht.<sup>8</sup>

Es wurden auch Patienten mit inaktivem oder asymptomatischem Trägerstatus, chronischem oder aktivem Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status und Patienten mit nachweisbarem Hepatitis-C-Virus (HCV), die beim Screening antivirale Medikamente erhielten, in die Studie aufgenommen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver Invasion eines Hirntumors oder leptomeningealer Metastasen, Tumorinvasion in Organe, die sich in der Nähe des Ösophagus befinden (z. B. Aorta oder Atemwege), Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen, Patienten mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit

<sup>8</sup> Die PD-L1-Expression wurde zentral visuell mittels analytisch validiertem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay und anhand des tumor area positivity (TAP) score, ausgewertet. Der TAP-Score ist definiert als Prozentsatz der Tumorfläche (Tumor und desmoplastische Stroma), welche mit Tumorzellen und tumorassoziierten Immunzellen, die mittels PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität visuell bestimmt wurden, bedeckt ist.

Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Mitteln erfordert, sowie Patienten mit einer bekannten HIV-Infektion.

Die Studie schloss Patienten aus, die zuvor zielgerichtete Therapien gegen PD-1 oder PD-L1 erhalten hatten.

### Studienpopulation

Von 512 Patienten hatten 142 (27.7 %) einen PD-L1-Score  $\geq 10$  %<sup>9</sup>, 222 (43.4 %) einen PD-L1-Score  $< 10$  %<sup>9</sup> und 148 (28.9 %) hatten einen zu Beginn der Studie unbekanntem PD-L1-Status.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation der RATIONALE-302-Studie. van Cutsem, E. et al. 2022

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics		
	Tislelizumab (n = 256)	ICC (n = 256)
Age, median (range), years	62.0 (40-86)	63.0 (35-81)
<65 years, n (%)	157 (61.3)	161 (62.9)
$\geq 65$ years, n (%)	99 (38.7)	95 (37.1)
Sex, n (%)		
Male	217 (84.8)	215 (84.0)
Female	39 (15.2)	41 (16.0)
Geographic region, <sup>a</sup> n (%)		
Asia	201 (78.5)	203 (79.3)
Europe/North America	55 (21.5)	53 (20.7)
ECOG performance status, n (%)		
0	66 (25.8)	60 (23.4)
1	190 (74.2)	196 (76.6)
PD-L1 expression, n (%)		
TAP $\geq 10$ %	89 (34.8)	68 (26.6)
TAP $< 10$ %	116 (45.3)	140 (54.7)
Unknown	51 (19.9)	48 (18.8)
Smoking status, n (%)		
Never smoker	68 (26.6)	63 (24.6)
Current/former smoker	188 (73.4)	192 (75.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)
Previous therapies, n (%)		
Surgery	94 (36.7)	99 (38.7)
Radiotherapy	169 (66.0)	163 (63.7)
Platinum-based chemotherapy	249 (97.3)	252 (98.4)
Disease stage at study entry, n (%)		
Locally advanced	5 (2.0)	20 (7.8)
Metastatic	251 (98.0)	236 (92.2)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICC, investigator-chosen chemotherapy; PD-L1, programmed death-ligand 1; TAP, tumor abnormal protein.

<sup>a</sup>There were 50 patients from Japan: 25 patients in the tislelizumab arm and 25 patients in the chemotherapy arm.

### Intervention

Die Patienten wurden (im Verhältnis 1:1) randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab 200 mg alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (investigator's choice of chemotherapy, ICC), die aus den folgenden Therapien, die alle intravenös angewendet wurden, ausgewählt wurde:

- Paclitaxel 135 bis 175 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen (auch in Dosen von 80 bis 100 mg/m<sup>2</sup> nach einem wöchentlichen Schema gemäss den lokalen und/oder länderspezifischen Leitlinien für die Standardbehandlung, in Japan auch als 100 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 angewendet, gefolgt von einer Woche Pause),
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, angewendet alle 3 Wochen (in Japan alle 21 Tage in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 angewendet) oder
- Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen an den Tagen 1 und 8 angewendet.

Ein Wechsel zwischen dem Tislelizumab-Arm und dem ICC-Arm war nicht zulässig. Im ICC-Arm war ein Wechsel zwischen den verschiedenen Chemotherapie-Optionen nicht zulässig.

<sup>9</sup> in den Tumorzellen, die PD-L1 exprimieren

Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Asien [ohne Japan] vs. Japan vs. USA/EU), ECOG PS-Score (0 vs. 1) und ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan) stratifiziert. Die Wahl der ICC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt

Die Tumorunterbeurteilungen wurden in den ersten sechs Monaten alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt. Eine Behandlung über die erste, vom Prüfarzt festgestellte Krankheitsprogression hinaus, war bei Patienten unter TEVIMBRA in folgenden Fällen möglich, wenn kein rasches Fortschreiten der Krankheit zu verzeichnen war:

- vorhandener Nutzen nach Urteil des Prüfarztes,
- gute Verträglichkeit,
- stabiler Leistungsstatus,
- keine Verzögerung eines dringend bevorstehenden Eingriffes, mit dem schwerwiegende Komplikationen im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression wie z.B. Hirnmetastasen verhindert werden sollten.

### Studienverlauf

Insgesamt wurden 512 Patienten aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip entweder TEVIMBRA (n=256) oder der ICC (n=256) zugewiesen: Paclitaxel (n=85), Docetaxel (n=53) oder Irinotecan (n=118). Die mediane Follow-up-Zeit zum Datenschnittpunkt vom 01. Dezember 2020 lag bei 8.49 Monaten (0.2-31.7 Monate) im Tislelizumab-Arm und bei 5.80 Monaten im ICC-Arm.

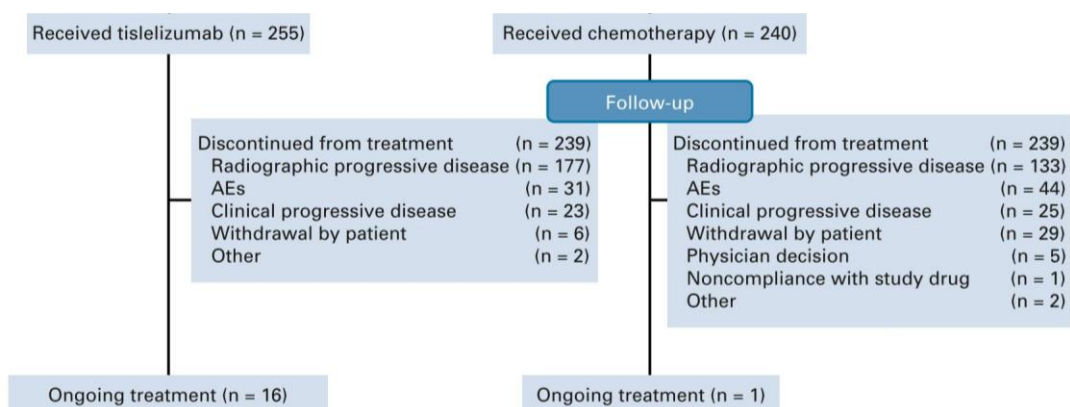


Abbildung 1: Studiendiagramm (Shen, Lin et al. 2022)

### Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der Intent-to-treat-Population (ITT).

Die Studie RATIONALE-302 zeigte bei den Patienten, die in den Tislelizumab-Arm randomisiert wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zum ICC-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 20.8 Monate im TEVIMBRA-Arm und 21.1 Monate im ICC-Arm.

Tabelle 2: Primärer Endpunkt OS in der ITT-Population

Gesamtüberleben	TEVIMBRA (N=256)	Chemotherapie (N=256)
Todesfälle [n (%)]	197 (77.0)	213 (83.2)
Median [Monate <sup>a</sup> (95 %-KI)]	8.6 (7.5; 10.4)	6.3 (5.3; 7.0)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0.70 (0.57; 0.85)	
p-Wert <sup>c</sup>	p=0.0001	

Liste der Abkürzungen: OS=Gesamtüberleben; KI=Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode.

<sup>b</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, das die Behandlung als Kovariate einschliesst und nach dem ECOG-Status zur Baseline und der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie stratifiziert ist.

<sup>c</sup> Einseitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test, der nach dem ECOG-Performance-Status und der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie stratifiziert ist.

## Sekundäre Endpunkte

### PD-L1-Subgruppen

Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS im PD-L1-positiven Analyse-Set, definiert als PD-L1-Expressionsstatus des visuell geschätzten Combined Positive Score [vPD-L1-Score]  $\geq 10\%$ . In einer vorab spezifizierten Analyse des OS in der PD-L1-positiven Subgruppe betrug die stratifizierte Hazard Ratio (HR) für das OS 0.49 (95 %-KI: 0.33 bis 0.74), mit einem p-Wert von 0.0003 im 1-seitigen stratifizierten Log-Rank-Test.<sup>10</sup>

Die mediane Überlebenszeit betrug 10.0 Monate (95 %-KI: 8.5 bis 15.1 Monate) und 5.1 Monate (95 %-KI: 3.8 bis 8.2 Monate) für den TEVIMBRA -Arm bzw. den ICC-Arm.

Für die weiteren Subgruppen wurde kein formales statistisches Testen geplant und die Daten sind limitiert.

In der PD-L1-negativen Untergruppe (PD-L1-Score  $< 10\%$ ) betrug die stratifizierte HR für das OS 0.83 (95 %-KI: 0.62 bis 1.12), mit einem medianen Gesamtüberleben von 7.5 Monaten (95 %-KI: 5.5 bis 8.9 Monate) und 5.8 Monate (95 %-KI: 4.8 bis 6.9 Monate) für den TEVIMBRA-Arm bzw. den ICC-Arm.

Tabelle 3: Primärer Endpunkt OS nach PD-L1-Status bei Baseline

	PD-L1 $\geq 10\%$		PD-L1 $< 10\%$	
	TEVIMBRA (N=80)	Chemotherapie (N=62)	TEVIMBRA (N=100)	Chemotherapie (N=122)
Todesfälle [n (%)]	54 (67.5)	53 (85.5)	83 (83.0)	106 (86.9)
Median [Monate <sup>a</sup> (95 %-KI)]	10.0 (8.5, 15.1)	5.1 (3.8, 8.2)	7.5 (5.5, 8.9)	5.8 (4.8; 6.9)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0.49 (0.33, 0.74)		0.83 (0.62; 1.12)	
p-Wert <sup>c</sup>	0.0003		-	

Liste der Abkürzungen: OS=Gesamtüberleben; KI=Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode.

<sup>b</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, das die Behandlung als Kovariate einschliesst und nach dem ECOG-Status zur Baseline und der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie stratifiziert ist.

<sup>c</sup> Einseitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test, der nach dem ECOG-Performance-Status und der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie stratifiziert ist.

### PFS (kein statistisches Testen geplant, limitierte Daten)

Das mediane PFS betrug 1.6 Monate im Tislelizumab-Arm gegenüber 2.1 Monate im ChT-Arm. Die geschätzten PFS-Raten in den Tislelizumab-Armen im Vergleich zur Chemotherapie betragen 21.7% bzw. 14.9% nach 6 Monaten und 12.7% bzw. 1.9% nach 12 Monaten. Die PFS-Kaplan-Meier-Kurven begannen sich nach etwa 3 Monaten zugunsten von Tislelizumab im Vergleich zur Chemotherapie zu trennen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Tabelle 4).

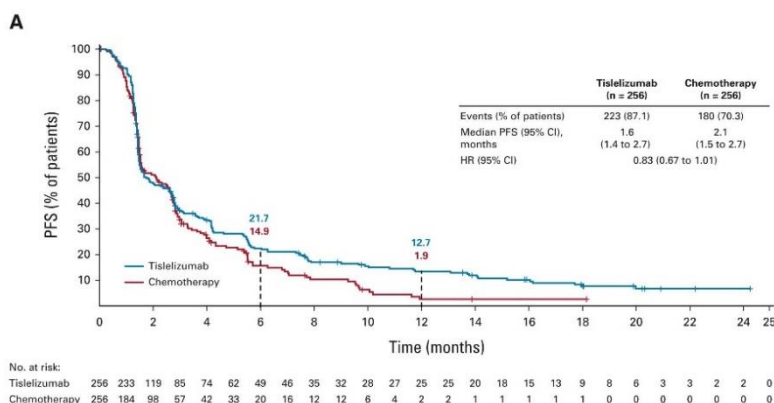


Abbildung 2: PFS in der ITT-Population. HR ist basierend auf einem COX regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable und ECOG-Status und ChT-Optionen als strata. Shen, Lin et al. 2022

<sup>10</sup> Bei Feststellung der Überlegenheit im OS in der ITT-Population, wurde ein hierarchischer Hypothesentest-Ansatz für den wichtigsten sekundären Endpunkt des OS bei Patienten mit PD-L1 TAP  $\geq 10\%$  verwendet, um eine studienbezogene Typ-I-Fehlerrate von 5 % zu erhalten. Die Subgruppenanalyse des OS in der ITT-Population wurde im statistischen Analyseplan im Datenanhang vorab festgelegt.

Weitere sekundäre Endpunkte (kein statistisches Testen geplant, limitierte Daten)

Zu den zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) und die Dauer des Ansprechens (duration of response, DoR), die vom Prüfarzt anhand von RECIST v 1.1 beurteilt wurden, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL). Die Time-To-Event Endpunkte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Sekundäre Endpunkte in der ITT-Population

	TEVIMBRA (N=256)	Chemotherapie (N=256)
<b>PFS</b>		
Krankheitsprogression oder Tod [n (%)]	223 (87.1)	180 (70.3)
Median [Monate (95 %-KI)]	1.6 (1.4; 2.7)	2.1 (1.5; 2.7)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0.83 (0.67; 1.01)	
<b>Ansprechraten mit Bestätigung durch den Prüfarzt</b>		
ORR [n]	39	17
ORR [% (95 %-KI)]	15.2 (11.1; 20.2)	6.6 (3.9; 10.4)
CR [n (%)]	5 (2.0)	1 (0.4)
PR [n (%)]	34 (13.3)	16 (6.3)
SD [n (%)]	81 (31.6)	90 (35.2)
Mediane DoR [Monate] (95 %-KI)	10.3 (6.5; 13.2)	6.3 (2.8; 8.5)

Liste der Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; PFS=progressionsfreies Überleben; ORR=Gesamtansprechrates; CR=vollständiges Ansprechen; PR=partielles Ansprechen; SD=stabile Erkrankung; DoR=Dauer des Ansprechens

### Subgruppenanalysen

Der OS-Vorteil von Tislelizumab gegenüber ICC war in allen Subgruppen konsistent (Alter, Geschlecht, gewählte Chemotherapieoptionen (Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan), Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Region (Asien versus Amerika/Europa), PD-L1-Status zur Baseline und Ethnie (asiatisch versus weiss). Für diese Subgruppenanalysen war kein formales statistisches Testen geplant, und die Aussagekraft der Subgruppenanalysen ist daher limitiert.

### Exposition<sup>11</sup>

Die Anzahl der Patienten, die Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan erhielten, betrug 79 (32.9%), 50 (20.8%) bzw. 111 (46.3%). Die mediane Dauer der Exposition, die mediane Anzahl der Behandlungszyklen und die mediane RDI waren bei Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan vergleichbar.

Tabelle 5: Ausmass der Exposition (BeiGene 20.03.2020 Clinical Study Protocol)

	Tislelizumab (N = 255)	ICC (N = 240)
Duration of Exposure (Days)		
Mean (SD)	152.5 (166.05)	75.6 (76.35)
Median	84.0	45.5
Q1, Q3	43.0, 190.0	35.0, 91.0
Min, Max	7, 862	7, 584
Duration of Exposure, n (%)		
<1 month	29 (11.4)	57 (23.8)
>=1 to <3 month	118 (46.3)	125 (52.1)
>=3 to <6 month	43 (16.9)	37 (15.4)
>=6 to <12 month	38 (14.9)	20 (8.3)
>=12 to <18 month	13 (5.1)	0 (0.0)
>=18 to <24 month	11 (4.3)	1 (0.4)
>=24 month	3 (1.2)	0 (0.0)
Number of Cycles Received, n (%)		
1-3	106 (41.6)	163 (67.9)
4-6	70 (27.5)	51 (21.3)
7-9	18 (7.1)	13 (5.4)
10-12	18 (7.1)	7 (2.9)
13-18	18 (7.1)	5 (2.1)
>18	25 (9.8)	1 (0.4)
Number of Treatment Cycles		

<sup>11</sup> BeiGene 20.03.2020 Clinical Study Protocol.

Mean (SD)	7.1 (7.63)	3.3 (3.22)
Median	4.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 8.0	1.0, 4.0
Min, Max	1, 38	1, 28
Relative Dose Intensity (%) per Patient		
Mean (SD)	100.13 (16.635)	87.05 (23.217)
Median	100.00	89.40
Q1, Q3	97.67, 100.00	73.26, 99.54
Min, Max	46.2, 300.0	37.6, 292.4
Patients with Any Dose Modification, n (%) <sup>a</sup>		
Dose Reduction	NA	66 (27.5)
Adverse Event	NA	58 (24.2)
Dose Delay	88 (34.5)	107 (44.6)
Adverse Event	46 (18.0)	83 (34.6)
Other	42 (16.5)	31 (12.9)
Infusion Interrupted	0 (0.0)	8 (3.3)

Stichtag für die Daten: 01.12.2020. Extraktion der Daten: 15.01.2021

Die Prozentsätze basieren auf N.

<sup>a</sup> Ein Patient wurde in jeder Kategorie nur einmal gezählt, kann aber in mehreren Kategorien gezählt werden.

Die Exposition gegenüber Tislelizumab und ICC insgesamt in der Untergruppe PD-L1 vCPS  $\geq 10$  %, der Untergruppe PD-L1 vCPS  $< 10$  % und der Untergruppe mit fehlendem PD-L1-Status war in Bezug auf die mediane Anzahl der Behandlungszyklen und die mediane RDI ähnlich. In der Untergruppe PD-L1 vCPS  $\geq 10$  % war die mediane Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab jedoch länger (105.0 Tage) und mehr Patienten erhielten Tislelizumab für  $\geq 6$  Monate (38.1%) im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen.

Die Exposition gegenüber Tislelizumab in der Untergruppe Asien und der Untergruppe Europa/Nordamerika war in Bezug auf die mediane Dauer der Exposition, die mediane Anzahl der Behandlungszyklen und die mediane RDI ähnlich.

In der asiatischen Untergruppe betrug die Anzahl der Patienten, die Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan erhielten, 54 (28.3 %), 45 (23.6 %) bzw. 92 (48.2 %). In der Untergruppe Europa/Nordamerika betrug die Anzahl der Patienten, die Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan erhielten, 25 (51.0%), 5 (10.2%) bzw. 19 (38.8%). Die Exposition gegenüber ICC insgesamt war in der Untergruppe Asien und der Untergruppe Europa/Nordamerika in Bezug auf die mediane Anzahl der Behandlungszyklen und die mediane RDI ähnlich, obwohl die Patienten in der Untergruppe Europa/Nordamerika im Vergleich zu denen in der Untergruppe Asien eine längere mediane Dauer der Exposition aufwiesen (60.0 Tage versus 43.0 Tage).

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Für die Subgruppe der europäischen und nordamerikanischen Patienten wurde folgende Zusammenfassung der unter Therapie auftretenden (TEAE) und therapieassoziierten Nebenwirkungen (TRAE) publiziert:



Tabelle 6: Allgemeine und therapieassoziierte Nebenwirkungen in der westlichen Subgruppe (safety population) (Ajani, J. et al. 2024)

	Tislelizumab (N = 54) n (%)	Chemotherapy (N = 49) n (%)
Any TEAE	52 (96.3)	47 (95.9)
Treatment-related	38 (70.4)	43 (87.8)
Any ≥grade 3 TEAE	30 (55.6)	35 (71.4)
Treatment-related	7 (13.0)	25 (51.0)
Any serious TEAE	21 (38.9)	23 (46.9)
Treatment-related	4 (7.4)	7 (14.3)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	8 (14.8)	15 (30.6)
Treatment-related	2 (3.7)	2 (4.1)
Any TEAE leading to dose modification <sup>a</sup>	11 (20.4)	26 (53.1)
Treatment-related	5 (9.3)	23 (46.9)
Any TEAE leading to death <sup>b</sup>	3 (5.6)	5 (10.2)
Treatment-related	2 (3.7)	3 (6.1)
Most common treatment-related TEAEs occurring in ≥10% of patients by preferred term <sup>c</sup>		
Asthenia	9 (16.7)	8 (16.3)
Fatigue	9 (16.7)	11 (22.4)
Diarrhea	7 (13.0)	16 (32.7)
Decreased appetite	5 (9.3)	12 (24.5)
Nausea	3 (5.6)	12 (24.5)
Anemia	2 (3.7)	13 (26.5)
Constipation	2 (3.7)	9 (18.4)
Peripheral sensory neuropathy	2 (3.7)	8 (16.3)
Neutropenia	0 (0.0)	12 (24.5)
Alopecia	0 (0.0)	11 (22.4)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	5 (10.2)
Stomatitis	0 (0.0)	6 (12.2)

<sup>a</sup> Die Dosisänderung umfasst das Halten der Dosis, die Dosisunterbrechung und die Dosisreduktion für die Chemotherapie sowie das Halten der Dosis und die Dosisunterbrechung für Tislelizumab.

<sup>b</sup> Todesfälle aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung wurden ausgeschlossen.

<sup>c</sup> Bei 10 % der Patienten in der Tislelizumab- oder der Chemotherapie-Gruppe aufgetreten, geordnet nach Häufigkeit in der Tislelizumab-Gruppe.

Das Nebenwirkungsprofil ist dem der gesamten untersuchten Population ähnlich.

≥ Grad 3 TEAE wurden unter Tislelizumab bei 46.3 % gegenüber 67.9 % unter Chemotherapie beobachtet. ≥ Grad 3 TRAE wurden unter Tislelizumab bei 18.8 % gegenüber 55.8 % unter Chemotherapie beobachtet.

## Sicherheit / Verträglichkeit<sup>12</sup>

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von TEVIMBRA als Monotherapie basiert auf dem gepoolten Datensatz (N=1'972) von zwei randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studien und fünf offenen, einarmigen Studien, in denen 307 Patienten mit ESCC3, 639 Patienten mit NSCLC3 und 1026 Patienten mit verschiedenen anderen malignen Erkrankungen mit ≥1 Dosis Tislelizumab behandelt wurden.

TEVIMBRA wurde in einer Dosis von 200 mg intravenös einmal alle 3 Wochen angewendet, bis auf eine der Studien, in der die Patienten verschiedene Dosierungsschemata einschliesslich dem Schema mit 200 mg einmal alle drei Wochen erhielten. Von den 1'972 Patienten waren 37.3 % länger als 6 Monate exponiert und 20.4 % länger als 12 Monate.

Die häufigste unerwünschte Wirkung (mit einer Häufigkeit >20 %, mit TEVIMBRA als Monotherapie) war Ermüdung.

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 (mit einer Häufigkeit >2 % bei TEVIMBRA als Monotherapie) waren erhöhte Aspartataminotransferase Werte und Ermüdung. Unerwünschte Wirkungen, die zum Tode führten, waren Pneumonitis (0.1 %), Hepatitis (0.1 %) und Dyspnoe (0.05 %). Bei Teilnehmenden mit ESCC in der Studie BGB-A317-302 wurden in der Gruppe mit Tislelizumab im Vergleich zur ICC-Gruppe höhere Inzidenzen von Dysphagie mit 28 (11 %) gegenüber 20 (8.3 %), ösophagealer Obstruktion mit 6 (2.4 %) gegenüber 1 (0.4 %) und ösophagealer Steonose mit 4 (1.6 %) gegenüber 2

<sup>12</sup> genehmigte Fachinformation Tevimbra (Stand 11.04.2024).

(0.8 %) gemeldet. Die Häufigkeit tödlich verlaufender therapiebedingter Nebenwirkungen bei respiratorischen, thorakalen und mediastinalen Erkrankungen mit Standardbehandlung war unter Tislelizumab mit 5 (2 %) höher als in der ICC-Gruppe mit 1 (0.4 %). Die fünf tödlich verlaufenen Tislelizumab-Ereignisse waren Bronchiektasie, Hämoptyse, pulmonale arterielle Hypertonie, pulmonale Embolie und pulmonale Hämorrhagie.

#### Immunbedingte unerwünschte Wirkungen

Es wurden diverse immunbedingte AE beobachtet, darunter am häufigsten eine Hypothyreose (133/1'972 Patienten, 6.7 %) und eine Pneumonitis (77 / 1'972 Patienten, 3.9 %). Ebenfalls traten in 1.8 % der Fälle eine Hepatitis auf und in 1.6 % der Fälle Hautreaktionen. Fälle mit SJS und TEN wurden nach der Markteinführung gemeldet, darunter auch solche mit tödlichem Verlauf. Die AE wurden meistens mit systemischen Kortikosteroiden behandelt, häufig hochdosiert. Selten wurden andere immunsuppressive Therapien benötigt.

#### Immunogenität

Von den 1'916 Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 200 mg alle 3 Wochen behandelt wurden, wurden 350 Patienten (18.3 %) positiv auf behandlungsbedingte ADA (anti drug antibody) getestet, und bei 18 Patienten (0.9 %) wurden neutralisierende Antikörper (NAbs) nachgewiesen. Die populationspharmakokinetische Analyse hat gezeigt, dass der ADA-Status eine statistisch signifikante Kovariate für die Clearance war. Das Vorhandensein von behandlungsbedingten ADA gegen Tislelizumab scheint jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit oder die Sicherheit zu haben. Eine höhere Inzidenz von behandlungsbedingten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (62.6 %) wurde in Studie BGB-A317-302 bei ADA-positiven Teilnehmenden unter Tislelizumab gegenüber negativen (39.2 %) festgestellt.

#### Medizinische Leitlinien

In den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2024 wird Tislelizumab bereits als Therapieoption in der 2L-ESCC-Therapie ohne vorherige Immuntherapie erwähnt. Onkopedia, ESMO und die S3-Leitlinie des DGVS empfehlen primär Nivolumab Monotherapie oder Taxane und Irinotecan. Die ESMO sieht auch Pembrolizumab als Option vor in Ländern, in welchen diese Indikation zugelassen ist.

### NCCN 30.07.2024 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2024

#### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

SQUAMOUS CELL CARCINOMA
<b>Second-Line or Subsequent Therapy</b> • Dependent on prior therapy and PS
<b>Preferred Regimens</b> • Nivolumab (category 1) <sup>e,g,73</sup> • Pembrolizumab <sup>e,g</sup> for tumors with PD-L1 expression levels by CPS of $\geq 10$ (category 1) <sup>74</sup> • Docetaxel (category 1) <sup>47,48</sup> • Paclitaxel (category 1) <sup>43,44,56</sup> • Irinotecan (category 1) <sup>56-59</sup> • Tislelizumab- <i>isgr</i> (category 1) <sup>e,k,75,76</sup> • Fluorouracil <sup>b,h</sup> and irinotecan <sup>57,60,61</sup>
<b>Other Recommended Regimens</b> • Irinotecan and cisplatin <sup>30,64</sup> • Docetaxel and irinotecan (category 2B) <sup>67</sup>
<b>Useful in Certain Circumstances<sup>d</sup></b> • Entrectinib or larotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumor <sup>68,69</sup> • Pembrolizumab <sup>e,g</sup> for MSI-H/dMMR tumors <sup>35-37</sup> • Nivolumab and ipilimumab <sup>e,g</sup> for MSI-H/dMMR tumors <sup>26</sup> • Pembrolizumab <sup>e,g</sup> for TMB high ( $\geq 10$ mutations/megabase) tumors <sup>70</sup> • Dostarlimab- <i>gtxy</i> <sup>e,g,j</sup> for MSI-H/dMMR tumors <sup>38</sup> • Dabrafenib and trametinib for <i>BRAF</i> V600E mutated tumors <sup>71</sup> • Selpercatinib for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors <sup>72</sup>

<sup>b</sup> Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see the [Discussion](#).

<sup>d</sup> Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing (ESOPH-B).

<sup>e</sup> See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

<sup>g</sup> If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.

<sup>h</sup> Capecitabine cannot be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.

<sup>j</sup> For patients whose cancer is progressing on or following prior treatment (that did not include a checkpoint inhibitor like PD-1, PD-L1, or CTLA4i) and who have no satisfactory alternative treatment options. Prior use of immuno-oncology therapy in these patients will make them ineligible for dostarlimab-*gtxy*.

<sup>k</sup> If prior therapy for locally advanced or metastatic ESCC did not contain checkpoint inhibitor(s).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued  
References  
ESOPH-F  
7 OF 22

## UpToDate 04.2024 Second- and later-line systemic therapy for metastatic gastric and esophageal cancer

### Squamous cell cancer

- For patients with metastatic esophageal SCC who received initial treatment with chemotherapy and have not previously received an ICI, we suggest second-line therapy with a single-agent programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor rather than chemotherapy (**Grade 2B**). Options include pembrolizumab (for those with CPS  $\geq 10$  only), or nivolumab, tislelizumab, or camrelizumab (where available).[...]
- For patients with who are not eligible for immunotherapy and who retain an excellent performance status, a favorable comorbidity profile and preference for intensive treatment, we suggest a combination regimen containing agents not used in the first-line setting (**Grade 2C**). Options for patients treated with initial FOLFOX include FOLFIRI (irinotecan plus leucovorin and short-term infusional fluorouracil [FU], (table 2)), taxane-based therapy, or cisplatin plus FU. [...]
- For patients with an adequate performance status and comorbidity profile or those for whom limiting treatment-related toxicity is an important goal, we suggest monotherapy rather than combination chemotherapy (**Grade 2C**). Options include irinotecan, weekly paclitaxel, or weekly nabpaclitaxel.

### Die Datenlage für Pembrolizumab und Nivolumab in der 2L-ESCC Therapie

**Pembrolizumab** — The superiority of pembrolizumab (a PD-1 inhibitor) over systemic chemotherapy (investigators' choice of paclitaxel, docetaxel, or irinotecan) for second-line therapy was shown in the phase III KEYNOTE-181 trial, which enrolled 628 patients with advanced/metastatic SCC (64 percent) or adenocarcinoma of the esophagus or GEJ, Siewert type I, unselected for PD-L1 expression status. Among the 222 patients who had highly PD-L1-positive tumors (PD-L1 CPS  $\geq 10$ , defined as the number of PD-L1-positive cells divided by the total number of tumor cells and then multiplied by 100), median OS was superior with pembrolizumab (9.3 versus 6.7 months), twice as many individuals remained alive at 12 months (43 versus 20 percent), and there were fewer grade 3 to 5 drug-related adverse events (18 versus 41 percent). The survival benefit in individuals with SCC (a coprimary endpoint) was also significant (median 8.2 versus 7.1 months, HR 0.78, 95% CI 0.63-0.96), but there was no improvement in OS with pembrolizumab in the entire intent-to-treat population, which included the 496 patients without high levels of PD-L1 overexpression (n = 628, median 7.1 months in both groups). In unplanned subgroup analysis, among those with CPS  $\geq 10$ , the survival benefit was significant for SCC (HR 0.64, 95% CI 0.46-0.90) but not adenocarcinoma (HR 0.93, 95% CI 0.52-1.65). Additionally, when the analysis was limited to SCC, the survival benefit for pembrolizumab was restricted to those with CPS  $\geq 10$  and not lower levels.

Based on these data, single-agent pembrolizumab is approved by the FDA for patients with recurrent locally advanced or metastatic SCC of the esophagus whose tumors express high levels of PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) and who have disease progression after one or more prior lines of systemic therapy (ie, second-line therapy).

**Nivolumab** — Nivolumab, another PD-1 inhibitor, is also active in esophageal SCC, although it is not clear whether PD-L1 expression status is important to tumor response:

In an early, uncontrolled trial of nivolumab, objective responses were seen in 11 of 65 patients (17 percent) with refractory metastatic esophageal SCC, but the median time to progression was only 2.8 months; the safety profile was expected and manageable. This trial did not restrict enrollment to any subset of patients expressing a biomarker such as PD-L1.

Support for second-line nivolumab was also provided by the phase 3 ATTRACTION-3 trial, in which 419 patients with previously treated (at least one fluoropyrimidine- and platinum-based regimen), advanced esophageal SCC were randomly assigned to nivolumab (240 mg every two weeks) or a single-agent taxane (investigators' choice of paclitaxel or docetaxel). Patients were unselected for biomarker expression; approximately one-half had PD-L1 expression levels in tumor cells  $< 1$  percent (using a different assay than that used to determine PD-L1 overexpression in the KEYNOTE-181 trial). OS was significantly better with nivolumab (median 10.9 versus 8.4 months, HR for death 0.77, 95% CI 0.62-0.96), and many fewer patients had grade 3 or 4 treatment-related adverse effects (18 versus 63 percent). The survival benefit was independent of PD-L1 expression status in the tumor; survival benefit

according to PD-L1 expression in immune and tumor cells (ie, the CPS) has not been reported, making it more difficult to compare directly with pembrolizumab. The survival advantage persisted with longer term follow-up, and nearly twice as many nivolumab-treated individuals were alive at three years (15.3 versus 8.7 percent).

Based on these data, single-agent nivolumab is approved by the FDA for the treatment of patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal SCC after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy, regardless of biomarker expression. We would generally not pursue immunotherapy for second-line therapy or beyond for patients who progressed while receiving prior PD-1 targeted therapy. [...]

### NCI 09.08.2024 Esophageal Cancer Treatment

Immunotherapy for patients who relapse after one prior line of standard therapy

Pembrolizumab or nivolumab can be given to patients with esophageal cancer who were previously treated with a chemotherapy regimen that did not include an immune checkpoint inhibitor. Pembrolizumab is appropriate for patients with squamous or adenocarcinoma histology and a CPS of 10 or more. Nivolumab can be given to patients with squamous or adenosquamous histology, regardless of PD-L1 expression.

### DGVS 12.2023 S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platinbasierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden, sofern zuvor keine Immuntherapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence <b>2</b>	{655}, {656}, {657}	
	2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

### Onkopedia 09.2024 Ösophaguskarzinom

Die Anwendung von Tislelizumab ist in der zweiten Linie nach vorgängiger ChT empfohlen

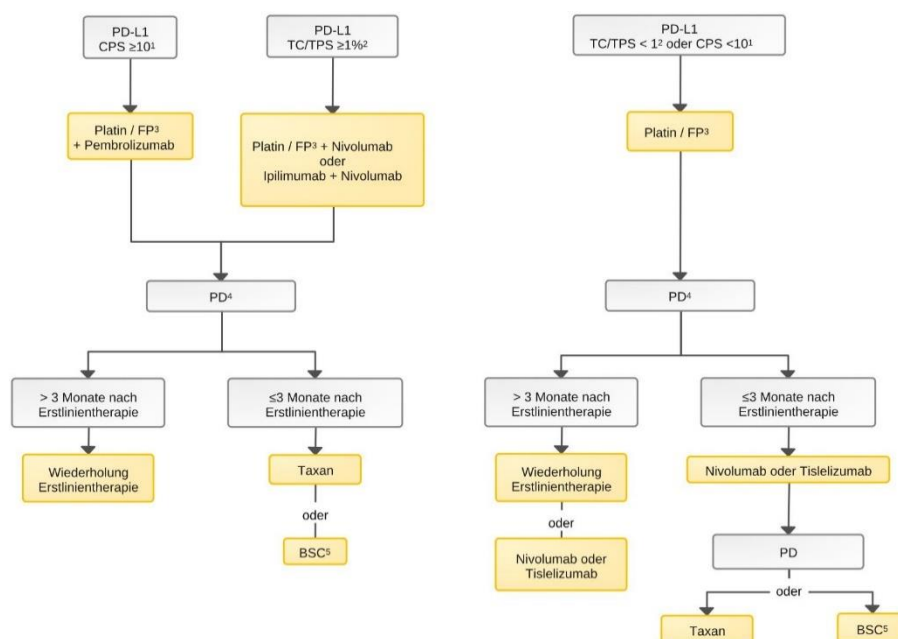


Abbildung 3: Algorithmus für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Stadium IV (nicht kurativ). Abkürzungen: FP: Fluoropyrimidin (%-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabi), PD: Progressive Erkrankung

**Obermannová, R. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2022; 33 (10): 992–1004**

Second and subsequent lines of treatment for advanced oesophageal SCC

- Nivolumab is recommended for oesophageal SCC previously treated with platinumefluoropyrimidine ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].
- Where approved, pembrolizumab may be an option for patients with previously treated SCC who have not received first-line treatment with ICIs and have a PD-L1 CPS 10 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; FDA approved, not EMA approved].
- ChT with a taxane or irinotecan can be considered in fit patients who have been previously treated with platinumefluoropyrimidine and/or nivolumab or pembrolizumab [II, B].

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Ausser dem direkten Vergleich mit Chemotherapien (Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan) in der pivotalen Studie liegen dem BAG keine direkten Vergleiche mit anderen Therapien vor. Die Zulassungsinhaberin hat diesbezüglich eine indirekte Vergleichsstudie mit Nivolumab, Pembrolizumab, Camrelizumab und Sintilimab eingereicht.<sup>13</sup> Die Studie von IQVIA kam basierend auf der Analyse von 5 RCTs und einer prospektiven zweiarmigen Studie zum Schluss, dass bezüglich OS, PFS und Grad 3 TRAEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien vorliegen.

### **Zusammenfassung der Wirksamkeit**

In der pivotalen Studie wurde in der ITT Population in der 2L-ESCC-Therapie (nach ChT ohne ICI) für Tislelizumab gegenüber ICC (Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan) ein statistisch signifikant längeres OS beobachtet (8.6 vs. 6.3 Monate, HR: 0.70). Zudem wiesen die Patienten unter Tislelizumab weniger Grad 3 TEAE (46 vs. 67 %) und weniger Grad 3 TRAE (18 vs. 55 %) auf. Die westliche Population ist mit einem Anteil von 20 % an der gesamten Studienpopulation untervertreten, wies aber gemäss einer Subgruppenanalyse numerisch ebenfalls ein längeres OS unter Tislelizumab-Behandlung auf. Der sekundäre, hierarchische Endpunkt (Gesamtüberleben in der PD-L1-positiven Population) zeigte ebenfalls eine statistische Signifikanz (HR: 0.49). Die Eine Subgruppenanalyse nach PD-L1-Status weist numerisch auf eine höhere Wirksamkeit bei der positiven Population hin. Gemäss den Berechnungen des BAG müssen ca. 16 Patienten behandelt werden, damit ein Patient ein 2 Monate längeres OS aufweist.

### **Beurteilung der Wirksamkeit**

Für die Studienpopulation der pivotalen Studie konnte die Wirksamkeit durch eine Erhöhung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Die Studienpopulation entspricht mit nur 20% westlichen Teilnehmer jedoch nicht der Schweizer Bevölkerung. Hinsichtlich dessen, dass die Pharmakogenetik bei Immuntherapien im Gegensatz zu Chemotherapien wenig Einfluss auf die Wirksamkeit zeigte<sup>14</sup>, können aus Sicht des BAG die Resultate der pivotalen Studie dennoch auf die Schweizer Population übertragen werden.

Ebenfalls konnte in der pivotalen Studie eine Wirksamkeit unabhängig vom PD-L1-Status gezeigt werden, wenn auch ein starker Trend zu geringerer Wirksamkeit bei PD-L1-negativen Patienten beobachtet wurde.

Hinsichtlich der noch wenigen vorhandenen Daten zur Anwendung von Tislelizumab, fehlenden Langzeitdaten und Real-World Evidence erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt. Die Vergütung wird entsprechend auf den durch Swissmedic zugelassenen Indikationstext limitiert und bedarf einer Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

<sup>13</sup> IQVIA 09.2023 *Tislelizumab for the treatment of second-line squamous cell carcinoma of the oesophagus.*

<sup>14</sup> Gemäss Eidgenössischer Arzneimittelkommission

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Name	Galenische Form	Dosisstärke	Primärverpackung	Packungsgrösse
TEVIMBRA	Inf Konz	100 mg / 10ml	Durchstf à 10ml	1 Stk

Gemäss der genehmigten Fachinformation (Stand 04.2024) wird TEVIMBRA wie folgt angewendet:

#### Übliche Dosierung

*Die übliche Dosis von TEVIMBRA beträgt 200 mg und wird alle 3 Wochen als intravenöse (i.v.) Infusion angewendet. Die erste Infusion sollte über 60 Minuten verabreicht werden. Wird dies gut vertragen, sollten die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet werden.*

#### Therapiedauer

*Die Patienten sollten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität mit TEVIMBRA behandelt werden.*

#### Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen

*Beim Einsatz von TEVIMBRA werden keine Dosisreduzierungen empfohlen. Je nach dem Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) muss die Behandlung mit TEVIMBRA entweder ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.*

Bei immunvermittelten AE sollte die Behandlung abhängig von deren Schwere unterbrochen oder abgebrochen werden und eine Behandlung mit Kortikosteroiden initiiert werden. Falls Kortikosteroide eine zu geringe Symptomkontrolle bewirken, können auch andere systemische Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Eine Behandlung mit 200mg benötigt entsprechend 2 Packungen TEVIMBRA.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### **Swissmedic 11.04.2024 Verfügung Gutheissung TEVIMBRA sowie Swissmedic 11.04.2024 Evaluationsbericht CR SwissPAR**

TEVIMBRA wurde von Swissmedic per 11. April 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*TEVIMBRA ist als Monotherapie für die Zweitlinienbehandlung bei Progression unter oder nach platinbasierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom indiziert, die noch keine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren erhalten haben.*

Aus klinischer Sicht wurden in der Verfügung keine Bedenken geäussert. Swissmedic weist unter anderem auf die kleine Subgruppe der weissen und/oder Europäischen/Nordamerikanischen Population und der folgenden limitierten Zuverlässigkeit der Wirksamkeitsergebnisse hin. Ebenfalls wird die teilweise unausgeglichene Verteilungen der Ausgangswerte in den Behandlungsarmen erwähnt (PD-L1 vCPS, tumor grade). Hinsichtlich des als klinisch relevant eingestuft und statistisch fundierten OS-Vorteils und des hohen medizinischen Bedarfes wird die Risiko-Nutzen-Bewertung als positiv betrachtet.

##### **EMA 20.07.2023 EPAR TEVIMBRA**

TEVIMBRA wurde am 19.09.2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*TEVIMBRA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced, or metastatic OSCC after prior platinum-based chemotherapy.*

Unter der *Importance of favourable and unfavourable effects* schreibt die EMA:  
*Study BGB-A317-302 demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival for tislelizumab compared to treatment with investigator's choice chemotherapy in the overall study population of advanced or metastatic ESCC patients after prior platinum-based therapy. The benefit of tislelizumab is correlated with PD-L1 expression status; nonetheless a favourable B/R can be accepted in a PD-L1 unrestricted indication considering the different and potentially more favourable safety profile in comparison to the chemotherapy options in this disease setting. The described safety profile of tislelizumab monotherapy in the sought indication was as expected for PD-1 inhibitors without new safety concerns.*

#### **FDA 13.03.2024 Multi-Discipline Review BLA TEVIMBRA**

TEVIMBRA wurde am 13.03.2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*TEVIMBRA, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma after prior systemic chemotherapy that did not include a PD-(L)1 inhibitor.*

Folgende Bewertung wurde durch die FDA publiziert:

*The review team concluded that the overall risk:benefit assessment favored approval of tislelizumab as a single agent for the treatment of patients with metastatic or locally advanced unresectable esophageal squamous cell carcinoma with disease progression on or after first line chemotherapy. The demonstrated improvement in survival for patients randomized to tislelizumab compared to patients randomized to chemotherapy is clinically meaningful, statistically significant, and supported by subgroup analyses in Study RATIONALE-302. The adverse reaction profile observed in patients receiving tislelizumab is consistent with the adverse reaction profiles observed with other immune checkpoints in ESCC and other disease settings. The risks of tislelizumab are largely manageable with patient surveillance, treatment delays, and supportive care in most patients. The risks of tislelizumab are acceptable considering the life-threatening nature of relapsed or refractory metastatic or locally advanced esophageal squamous cell carcinoma.*

*Of note, in current practice, approvals have been granted in the US for PD-1 inhibitors in the first-line setting for patients with ESCC (e.g., in combination with chemotherapy). RATIONALE-302 did not investigate the use of tislelizumab in patients who received prior anti-PD-1 therapy; therefore, it is expected that the approval of this application will only be applicable to a minority of patients who did not receive first-line antiPD-1 therapy.*

#### **MHRA 02.2024 Public Assessment Report TEVIMBRA**

TEVIMBRA wurde durch die MHRA im Februar dieses Jahres in der folgenden Indikation zugelassen:  
*TEVIMBRA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy.*

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

Dem BAG liegen wenige Beurteilungen durch ausländische Institute vor.

##### Dänemark

Gemäss der online-Plattform des Medicinrådet ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk), letzte Aktualisierung 23. April 2024) wurde in Dänemark der Antrag durch die Zulassungsinhaberin zurückgezogen.

##### Frankreich

Gemäss der Beurteilung durch das HAS<sup>15</sup> vom 11. September 2024 wurde der Early Access für TEVIMBRA in der 2L-ESCC aufgrund von fehlender Innovation und vorhandenen Therapien nicht gewährt. Ebenfalls wird erwähnt, dass sich die 1L-Therapie seit der Durchführung der pivotalen Studie (RATIONALE-302) geändert hat.

<sup>15</sup> HAS 11.09.2024 *Avis défavorable TEVIMBRA 2L-ESCC.*

## Australien

Benefit-Risk-Assessment 2L-ESCC im AusPAR<sup>16</sup>:

*Study 302 provides evidence that tislelizumab improves overall survival compared to chemotherapy in the second line treatment of OSCC. The overall safety profile of tislelizumab is in keeping with what is known about this drug class, and while there are high rates of AEs and imAEs, these risks are acceptable when weighed against the survival benefit in this incurable disease. The higher proportion of Asian patients in the trial compared to the Australian population is considered an 'enhanced' population, given that OSCC occurs more frequently in Asian patients.*

*The trial is considered generalisable to the Australian population. Assuming that GCP and GMP issues are resolved to the satisfaction of the TGA, and pending ACM advice, the Delegate proposed to approve the 2L OSCC indication for tislelizumab.*

### **Expertengutachten**

Es wurde ein Expertengutachten durch die ZulassungsinhaberInn eingereicht. Darin wird auf die aktuell limitierten therapeutischen Möglichkeiten der betroffenen Patientenpopulation und die Vorteile durch die gute Verträglichkeit von ICI wie Tislelizumab gegenüber ChT hingewiesen. Im Weiteren werden die Studienresultate der pivotalen Studie bezüglich der kaukasischen Population als ausreichend angesehen und darauf hingewiesen, dass Tislelizumab unabhängig vom PD-L1-Status eine Wirksamkeit zeigte.

### **Medizinischer Bedarf**

Die Wirksamkeit der palliativen systemischen Chemotherapie, die in der Zweitlinienbehandlung von fortgeschrittenem und/oder metastasiertem ESCC eingesetzt wird, ist mit weniger als 20 % der Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, und einem schlechten Langzeitüberleben (medianes OS von ca. 3 bis 7 Monaten) begrenzt. Ebenfalls ist die palliative Chemotherapie mit Einzelwirkstoffen mit erheblichen hämatologischen, gastrointestinalen und neurologischen Toxizitäten verbunden. Daher besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapien für ESCC mit verbesserter Verträglichkeit in der Zweitlinienbehandlung.

### **Zusammenfassung der Zweckmässigkeit**

Mit der beantragten Packung zu 100 mg / Packung werden für eine Behandlung 2 Packungen benötigt. Die verschiedenen Behörden und Institute in der Schweiz und im Ausland haben in Ihren Evaluationen auf einige Schwachpunkte im Studiendesign und auf die unausgewogene Studienpopulation hingewiesen, ziehen jedoch im Gesamtbild eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz.

Folgende Punkte lassen Fragen zum Platz in der Therapie offen:

- Die 1L-Therapie hat sich seit der Durchführung der pivotalen Studie insofern geändert, als dass der aktuelle Standard bei PD-L1-positiven Patienten eine Kombinationstherapie mit einem ICI ist. Diese Änderung in der Therapielandschaft führt voraussichtlich dazu, dass primär PD-L1 negative Patienten in der 2. Therapielinie mit Tislelizumab behandelt werden.
- Ungleiche Wirksamkeit je nach PD-L1-Status: Die effektive Wirksamkeit bei PD-L1-Negativen Patienten ist aufgrund des Studiendesigns mit einigen Unsicherheiten verbunden. Es bestehen Hinweise auf eine vorhandene Wirksamkeit, welche von den Zulassungsbehörden in der Kombination mit dem besseren Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Alternativen ChT als ausreichend für eine uneingeschränkte Zulassung beurteilt wurden.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

#### Packungsgrösse / Dosisstärke

Da für 1 Anwendung 2 Packungen TEVIMBRA benötigt werden, werden dadurch aufgrund des doppelten Vertriebsanteiles unnötige Kosten verursacht. Die ZulassungsinhaberInn beabsichtigt die Einreichung der Dossiers für zwei weitere Indikationen (Gesuch um Änderung der Limitation) im nächsten Jahr und würde mit einer veränderten Dosierung die Packungsgrössen/Dosisstärken anpassen. Das BAG befürwortet die Verfügbarkeit einer Packung à 200 mg oder sofern das Anbieten einer solchen speziell für die Schweiz sich für den Hersteller als nicht zweckmässig erweist, ist zumindest eine Bün-

<sup>16</sup> TGA 08.2024 Australian public assessment report for Tevimbra.



delpackung mit 2 Durchstf à 100 mg anzubieten. Da sich die angebotenen Packungsgrössen/Dosisstärken im Rahmen der geplanten neuen Indikationen potentiell verändern, wird aktuell von einer Auflage abgesehen.

#### Platz in der Therapie

Gemäss der pivotalen Studie und in Übereinstimmung mit der Indikation und Beurteilung durch Swissmedic sieht das BAG den Einsatz von TEVIMBRA in der 2. Linie bei Progression unter oder nach platin-basierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom, die noch keine Therapie mit Immuncheckpoint-inhibitoren erhalten haben. TEVIMBRA zeigte in der pivotalen Studie in den Subgruppenanalyse eine geringere Wirksamkeit für die PD-L1-negative Population mit einem OS von 7.5 Monaten vs. 5.8 Monaten in der Placebogruppe im Vergleich zur PD-L1-positiven Population mit einem OS von 10.0 Monaten vs 5.1 Monaten in der Placebogruppe (siehe Subgruppenanalyse). Aufgrund des Studiendesigns ist eine statistische Auswertung der Subgruppenanalyse jedoch nicht möglich, wodurch die Anwendung bei PD-L1 negativen Patienten mit einigen Unsicherheiten verbunden ist. Aufgrund der veränderten 1L-Standardtherapie wird TEVIMBRA voraussichtlich primär in dieser Population angewendet werden. Eine Einschränkung der Anwendung auf PD-L1 positive Patienten wird basierend auf den obigen Erwägungen als nicht zweckmässig erachtet, jedoch müssen die Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem PD-L1-Status im Kosten-Nutzen-Verhältnis berücksichtigt werden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV):

Präparat, Form, Stärke, Packung		FAP <sup>1</sup> [Fr.]	Dosierung <sup>2</sup>	Anz. Pck pro Monat	Monatstherapiekosten [Fr.]	
TEVIMBRA Inf Konz, 100mg / 10ml, 1 Durchstf	Tislelizumab		200mg / 21 T, 1 Mo	2.90	5'470.97	5'470.97
TAXOL Inf Konz, 30mg / 5ml, 1 Durchstf	Paclitaxel	237.55	175mg/m <sup>2</sup> / 21 T	1.45	344.07	3'184.06
TAXOL Inf Konz, 300mg / 50ml, 1 Durchstf	Paclitaxel	1'960.76	→ 327.25mg	1.45	2'839.99	
TAXOTERE Inf Konz, 80mg / 4ml, 1 Durchstf	Docetaxel	1'103.30	75mg/m <sup>2</sup> / 21 T → 140.25mg	2.90	3'196.07	3'196.07
CAMPTO Inf Konz, 100mg / 5mg, 1 Durchstf	Irinotecan	330.61	125mg/m <sup>2</sup> / 21 T	5.79	1'915.44	2'310.36
CAMPTO Inf Konz, 40mg / 2mg, 1 Durchstf	Irinotecan	136.33	→ 233.75mg	2.90	394.92	
TQV Niveau [Fr.]					2'896.83	
TQV Preis [Fr.]					1'000.00	

<sup>1</sup> gelisteter FAP [Fr.] per 01.10.2024 oder bei TAXOL, TAXOTERE und CAMPTO Preise vor Patentablauf

<sup>2</sup> Dosierung pro Zyklus gem. aktuellster Fachinformation

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 16. August 2024, Preisen aus 2 Referenzländern (A, D) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV
Inf Konz, 100 mg/10 ml, 1 Durchstf	Fr. 2'632.31

- aufgrund des unvollständigen APV einer Wirtschaftlichkeitsüberprüfung nach 18 Monaten,
- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz, 100 mg/10 ml, 1 Durchstf.	Fr. 1'816.16	Fr. 1'991.60

- mit einer Limitierung:  
Befristete Limitation bis 31.10.2027
- „Die Behandlung mit TEVIMBRA bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die vergütete Dosierung beträgt maximal 200 mg al-le drei Wochen sofern nicht anders festgelegt.  
TEVIMBRA ist als Monotherapie für die Zweitlinienbehandlung bei Progression unter oder nach platin-basierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom vergütet, die noch keine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren erhalten haben.“,

- mit folgenden Auflagen:

Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 4. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von TEVIMBRA ab dem 01. November 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Wirtschaftlichkeit

- 18 Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von TEVIMBRA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens 16 Monate nach Aufnahme (01. März 2026) ein aktualisiertes APV-Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und einen aktualisierten TQV einzureichen. Ohne Einreichung der Unterlagen und entsprechender Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird TEVIMBRA per 01. Mai 2026 aus der SL gestrichen.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2027.**