

Tislelizumab – Neue Behandlungsoption beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Im Jahr 2020 war das Ösophaguskarzinom die siebthäufigste Krebserkrankung weltweit und die sechsthäufigste Ursache für krebserkrankte Todesfälle (1). Das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (ESCC) ist der häufigste histologische Subtyp und macht mehr als 85 % der Ösophaguskarzinome weltweit aus (2, 3).



Prof. Dr. habil. n. med.
Lucian Wyrwicz

Der gegen PD-1 gerichtete Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab stellt eine vielversprechende neue Therapieoption beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom dar. Anlässlich des Meet The Expert Meetings der BeiGene Switzerland GmbH im Rahmen des SOHC 2024 berichtete Prof. Dr. habil. n. med. Lucian Wyrwicz, Warschau, über die Ergebnisse der Immuntherapie mit Tislelizumab (Tevimbra®) als neue Behandlungsoption. Der Referent erinnerte zunächst an die Behandlung des ESCC vor 11 Jahren. Die ESMO-Guidelines 2013 (4) empfahlen vor allem Chemotherapien wie Epirubicin-

Cisplatin-5-FU, sowie Oxaliplatin-Docetaxel (FLOT), wobei FLOT das bevorzugte präoperative Regime für Patienten, die diese Behandlung tolerieren. Daneben wurde die Radiochemotherapie erfolgreich angewandt. Heute stehen einige Immuntherapien zur Verfügung, die auch in verschiedenen Guidelines empfohlen werden und auch in anderen Indikationen angewandt werden. Dazu gehören Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab und Tislelizumab (Tevimbra®).

Übersicht über PD-1 Antikörper bei First Line ESCC Behandlung

Die anti-PD-1 Antikörper haben sich als wichtiger Baustein in der Erstlinienbehandlung des ESCC erwiesen. «Heute haben die Patienten dadurch wesentlich bessere Aussichten als dies 2013 der Fall war» stellte der Referent fest. Die Therapie mit einem PD-1 Antikörper stellt bei Patienten mit fortgeschrittenem ESCC und PD-1-Expression 1 % oder grösser eine gute Alternative dar. Es

wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt (5).

Gesamtüberleben in der Intention-To-Treat-Analyse

Der Referent nannte als **Erstlinientherapie** insbesondere die Studien KEYNOTE-590 (Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR 0.72; p=0.0006, CHECKMATE 648 (Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR 0.74; p=0.0021, (Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie) HR 0.78; p=0.01, ESCORT-1st (Camrelizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR =0.70; P=0.001.

PD-1 Antikörper in der Zweitlinientherapie des ESCC

Als **Zweitlinientherapie** wurden die Studien ATTRACTION-3 (Nivolumab vs. Chemotherapie) HR 0.79; p=0.0264; KEYNOTE-181 (Pembrolizumab vs. Chemotherapie) HR 0.78; P=0.0095; RATIONALE 302 (Tislelizumab vs.

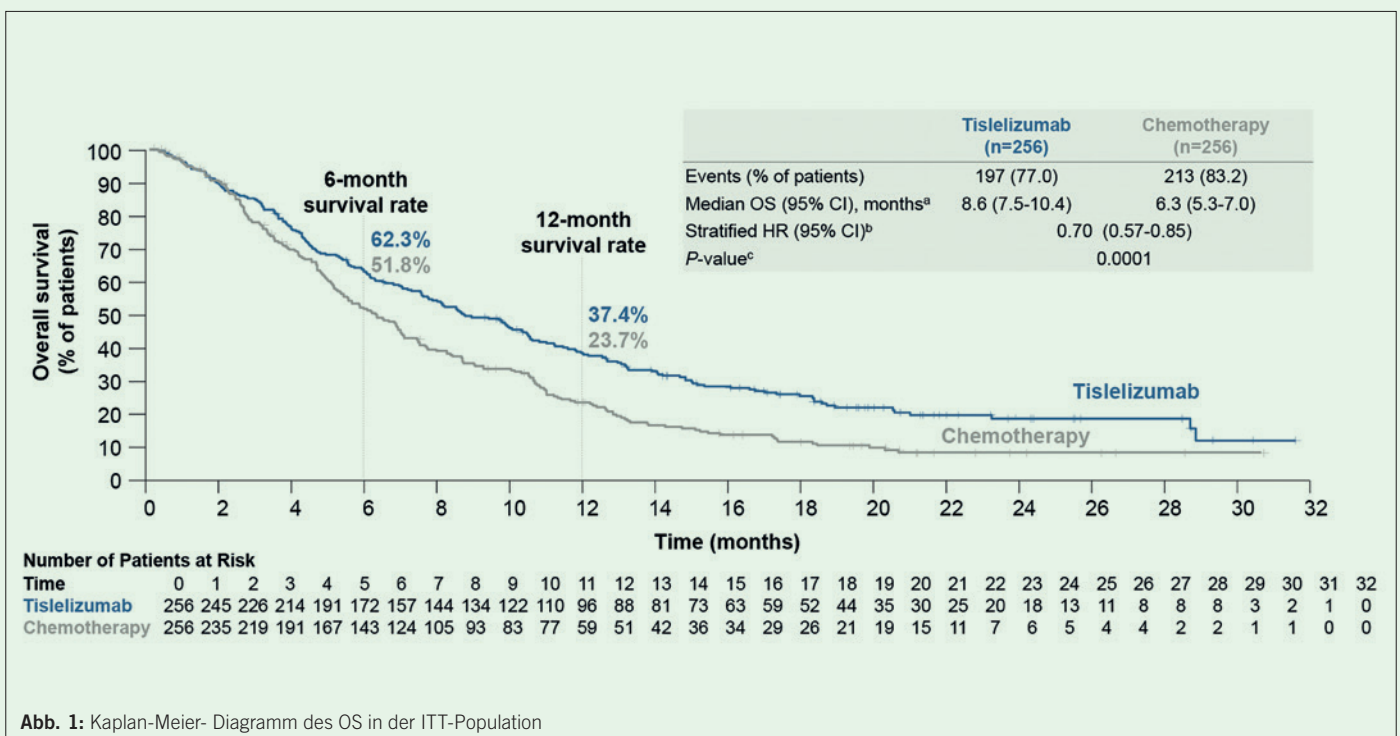


Abb. 1: Kaplan-Meier- Diagramm des OS in der ITT-Population

Chemotherapie) HR 0.70; p=0.0001; ESCORT (Camrelizumab vs. Chemotherapie HR 0.71; p=0.001) vorgestellt. Alle diese Studien zeigten ein statistisch signifikantes verlängertes OS der anti-PD-1-Therapie gegenüber der Chemotherapie. In keiner der Studien wurden neue Sicherheitssignale festgestellt.

RATIONALE 302

In dieser offenen klinischen Phase-III-Studie (6) erhielten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC, deren Tumor nach der systemischen Erstlinienbehandlung fortgeschritten war, nach dem Zufallsprinzip (1:1) intravenös Tislelizumab (Tevimbra®) 200 mg alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie (nach Wahl des Prüfarztes Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan). Tislelizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das programmierte Zelltodprotein 1. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei allen Patienten (Abb. 1). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS im PD-L1-positiven Analyse-Set (definiert als PD-L1-TAP (Tumor Area Positivity)-Score ≥10%).

Tislelizumab verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC

signifikant und wies ein tolerierbares Sicherheitsprofil auf. Patienten mit einem programmierten Todesliganden 1 [Score von] TAP >= 10% zeigten auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie.

Die Lebensqualität wurde mit Tislelizumab im Vergleich zu Chemotherapie beibehalten oder verbessert (7).

Tislelizumab ist in der Schweiz als Zweitlinientherapie für das ESCC seit dem 11. April 2024 zugelassen. Es gilt jedoch die jeweilige länderspezifische Zulassung zu berücksichtigen, welche in der Second Line in der Schweiz eindeutig ist: Für die Zweitlinientherapie des ESCC ist nur Tislelizumab zugelassen.

Schlussfolgerungen

Tislelizumab verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie signifikant bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem ESCC, deren Tumoren nach der Erstlinienbehandlung fortgeschritten waren.

Der Überlebensvorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet, einschliesslich PD-L1-Status, Ethnie und Region.

Tislelizumab zeigte in der Gesamtbevölkerung ein höheres und länger andauerndes

Ansprechen als eine Chemotherapie.

Die Behandlung mit Tislelizumab führte zu weniger Grad ≥3 unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Medikament (46.3%) und im Zusammenhang mit der Behandlung (18.8%) gegenüber der Chemotherapie (67.9% und 55.8%).

Tislelizumab hatte ein akzeptables Sicherheitsprofil mit keinen neuen Sicherheitsignalen, was es zu einer potenziellen Zweitlinienbehandlung für fortgeschrittenes/metastasiertes ESCC machte.

Literatur

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. : Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 71:209-249, 2021]
2. Wang QL, Xie SH, Wahlin K, et al. : Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. Clin Epidemiol 10:717-728, 2018
3. Huang FL, Yu SJ: Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg 41:210-215, 2018
4. Stahl M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi51-vi56, 2013
5. Doki Y et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2022;386:449-462
6. Shen L 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.
7. VanCutsem 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;7:100517.

Tevimbra® 100 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Indikation (I):** Tevimbra (Tislelizumab) ist als Monotherapie für die 2L-Behandlung bei Progression unter oder nach platin-basierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom indiziert, die noch keine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben. **Dosierung (D):** Die übliche Dosis beträgt 200 mg und wird alle 3 Wochen als i.v. Infusion angewendet. Die erste Infusion sollte über 60 min verabreicht werden. Wird dies gut vertragen, sollten die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 min angewendet werden. **Kontraindikationen (KI):** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Interaktionen (IA):** Tevimbra ist ein humanisierter mAK, der durch Katabolismus aus dem Kreislauf ausgeschieden wird. Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt. Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tevimbra sollte mit Ausnahme physiologischer Dosen von systemischen Kortikosteroiden (10 mg Prednison/Tag oder eine äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) vermieden werden, da diese die pharmakodynamische Aktivität und damit die Wirksamkeit beeinträchtigen können. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung zur Behandlung von immunbedingten unerwünschten Wirkungen eingesetzt werden. **Schwangerschaft (SS):** Tevimbra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während der Behandlung mit Tevimbra und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe muss eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden. **Unerwünschte Wirkungen (UW):** Sehr häufig: Lymphozyten und Hämoglobin erniedrigt, Leukozyten, Thrombozyten und Neutrophile vermindert, Hypothyreose, Natrium und Kalium erniedrigt, Husten, Diarrhoe, Albumin erniedrigt, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase, Alaninaminotransferase und Bilirubin erhöht, Ausschlag, Pruritus, Ermüdung, Kreatinkinase und Kreatinin erhöht. Häufig: Hämoglobin und Lymphozyten erhöht, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hyperglykämie, Kalium und Natrium erhöht, Dyspnoe, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Athralgie, Myalgie, Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion. Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus, Uveitis, Myokarditis, Pankreatitis, Kolitis, schwere Hautreaktionen, Myositis, Arthritis, Nephritis. Selten: Perikarditis und Zöliakie. Unbekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse. **Zulassungsinhaber (ZI):** BeiGene Switzerland GmbH, Aeschengraben 27, 4051 Basel, Email: switzerland_affiliate@beigene.com, Servicehotline für Rückfragen zum Produkt: Tel: 0800 005 647. **Abgabekategorie:** A **Ausführliche Informationen:** Siehe Fachinformation, www.swissmedinfo.ch Stand der Information: Oktober 2024.

Beitrag Online als pdf



IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Eleonore Droux

Quelle: Meet the Expert SOHC Basel

Inhaltlich verantwortet und finanziert von BeiGene Switzerland GmbH

© Arztverlag medinfo AG, Erlenbach