

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimira®	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CYP	Cytochrom P450-Enzym
dL	Deziliter
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EP	Etoposid und Platin-Chemotherapie
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive-Stage)
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer)
et al.	Und andere
EU	Europäische Union
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
inkl.	Inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
l	Liter
LS	Begrenztes Stadium (Limited-Stage)
Ltd.	Limited
mg	Milligramm
mmol	Millimol
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NPC	Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma)
NSCLC	Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzeliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TAP-Score	Tumor Area Positivity-Score
TEN	Toxische epidermale Nekrose
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VALSG	Veteran Administration Lung Study Group
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

Infolge der Umfirmierung von BeiGene, Ltd. zu BeOne Medicines, Ltd., wurde am 20.06.2025 auch die BeiGene Germany GmbH als für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen in BeOne Medicines Germany GmbH umbenannt.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeOne Medicines Germany GmbH
Anschrift:	Theresienhöhe 12 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeOne Medicines Ireland Limited
Anschrift:	10 Earlsfort Terrace D02 T380 Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tislelizumab
Handelsname:	Tevimbra®
ATC-Code:	L01FF09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45188
Pharmazentralnummer (PZN)	19158287
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I16702; I17811; I17812; I22628; I22630; I24288; I24594; I24595; I25479; I25480; I30009; I30011; I30012; I30013; I30014; I30015; I30019; I30020; I30021; I30022; I30023; I30024; I30025; I67012; I74254; I74342; I102593; I102594; I102595; I105745; I105746; I105747; I109558; I110813; I111139; I111154; I111155; I116362; I116363; I116392; I116690; I116693
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tevimbra® in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten.	02.05.2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.	15.09.2023
Tevimbra® in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024
Tevimbra® in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024
Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tisleizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.	08.07.2024
Tevimbra® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.	25.11.2024

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tevimbra® in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastric or Gastroesophageal Junction, G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5% aufweisen.	25.11.2024
Tevimbra® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC).	09.07.2025
Tevimbra® ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.	21.08.2025
Tislelizumab wurde für die Indikationen zum fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen, aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni®. Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra®. Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder • Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder • Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 08.01.2025 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2024-B-264).

Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher werden aus Gründen der Transparenz Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie RATIONALE 312 auf Grundlage der Studienberichte supportiv als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Die Studie RATIONALE 312 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) (EP) gegenüber Placebo in Kombination mit EP in der Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) zu vergleichen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Rahmen der systematischen Recherchen gemäß den Vorgaben des G-BA konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die eine Ableitung des Zusatznutzens gemäß der vom G-BA festgelegten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erlaubt.

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab für Erwachsene mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung wurde im europäischen Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der Transparenz der medizinische Nutzen von Tislelizumab anhand der Daten der Zulassungsstudie RATIONALE 312 als beste verfügbare Evidenz supportiv dargestellt. In der randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) (Tislelizumab + EP-Studienarm) gegenüber Placebo in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie (Placebo + EP-Studienarm) untersucht.

Überlegenes Gesamtüberleben und effektives klinisches Ansprechen mit Tislelizumab

Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und einer platinhaltigen Chemotherapie verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung. In der Studie RATIONALE 312 war das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im Tislelizumab + EP-Studienarm mit 15,5 Monaten klinisch relevant länger als im Placebo + EP-Studienarm mit 13,5 Monaten (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,63; 0,95]). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Tislelizumab + EP zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben um 0,4 Monate (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,52; 0,78]; p = <0,0001) bei Patienten mit ES-SCLC. Die objektive Ansprechraten lag im Tislelizumab + EP-Studienarm bei 68,3 % und war damit ebenfalls höher als im Placebo + EP-Studienarm mit 61,7 %.

Gutes Sicherheitsprofil von Tislelizumab

In der Studie RATIONALE 312 konnte für Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit ES-SCLC ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen werden, welches zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar war. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitoren in Kombination mit einer Chemotherapie. Auch bei einer längeren Nachbeobachtungszeit bis zum Studienabschluss wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Erwachsene mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie und Etoposid gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Platin-Chemotherapie und Etoposid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund limitierter zugelassener Therapieoptionen können daher Patienten mit ES-SCLC maßgeblich von dieser neuen Behandlungsoption profitieren. Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

Für Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage, ES) ist keine kurative Therapie angezeigt. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Tislelizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit ES-SCLC durch folgende Eigenschaften:

- Effektives klinisches Ansprechen
- Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens
- Hohe objektive Ansprechraten
- Gut handhabbares Sicherheitsprofil

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Lungenkarzinom ist eine maligne Erkrankung der Lunge und repräsentiert primär pulmonale epitheliale Malignome. Lungenkarzinome stellen bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Mit einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern gehören Lungenkarzinome zu den prognostisch ungünstigen Tumoren. Histologisch wird das Lungenkarzinom in die kleinzellige (SCLC) und die nicht-kleinzellige (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) Form unterteilt, wobei das SCLC ca. 17 % aller histologisch zuordenbaren Lungenkarzinome umfasst.

Die klinischen Symptome von Patienten mit SCLC unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der Patienten mit NSCLC. Im frühen Stadium verläuft die Erkrankung häufig symptomlos, sodass die Erkrankung zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, wenn bereits Beschwerden auftreten. Infolge der lokalen Ausbreitung des Tumors weisen Patienten im fortgeschrittenen Stadium Leitsymptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptysie), Atemnot (Dyspnoe) und Schmerzen auf. Hinzu kommt eine für das SCLC charakteristische, frühzeitige Neigung zur Metastasierung, was zu einer rapide zunehmenden und ausgeprägten Symptombelastung der Patienten führt. Gemäß der Veteran Administration Lung Study Group (VALSG) wird das SCLC in ein begrenztes Stadium (Limited-Stage, LS) und ein fortgeschrittenes Stadium (Extensive-Stage, ES) unterteilt, wobei 65 % der Fälle bei Erstdiagnose als ES-SCLC eingestuft werden.

Die Zielpopulation umfasst die Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patienten mit ES-SCLC existiert keine kurative Therapie. Die palliative Therapie verfolgt das Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern. Als Therapieoptionen stehen eine Bestrahlung und die systemische Therapie zur Verfügung. Die Therapieentscheidung sollte unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten erfolgen. Chemotherapien zeigen bei ES-SCLC nur geringe Erfolge. Die Kombination von Immun- und Chemotherapie ist ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung des ES-SCLC, dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten auch gegenwärtig noch sehr limitiert. Zurzeit stehen unter anderem die Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitoren Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin sowie Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin als erste zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) für Patienten in der EU zur Verfügung. Obwohl sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit ES-SCLC durch die Einführung der ICI erweitert haben, besteht ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum zu erweitern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der durch eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führt und im Vergleich zu anderen PD-1/PD-L1-Inhibitoren eine niedrigere Dissoziationsrate aufweist. Demnach steht dem Markt mit Tislelizumab ein neuer PD-1-Inhibitor zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	6.089 – 8.124

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit kleinzeligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit kleinzeligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	6.089 – 8.124

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Induktionstherapie: <u>Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid</u> 21.591,00 € <u>Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid</u> 20.764,73 € – 20.786,07 € Erhaltungstherapie: 59.208,17 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie-rung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ^b	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Induktionstherapie: 19.896,64 € Erhaltungstherapie: 50.277,78 € – 62.834,94 €
		Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ^b		Induktionstherapie: 28.154,68 € Erhaltungstherapie: 60.594,40 €
		Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid ^b		Induktionstherapie: 27.328,41 € – 27.411,59 € Erhaltungstherapie: 60.594,40 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Behandlung mit Carboplatin bzw. Cisplatin und Etoposid erfolgt für 4 Zyklen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Tislelizumab (Tevimbra[®]) muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von Tevimbra[®] beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Patienten sollen mit Tevimbra[®] bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra[®] als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Beim Auftreten bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen, soll Tevimbra[®] ausgesetzt oder abgesetzt werden (Tabelle 1-12).

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra[®]

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra [®]
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen ^{2,3}
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen ³
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose $> 250 \text{ mg/dl}$ oder $> 13,9 \text{ mmol/l}$) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis 3 x Baseline oder $> 1,5$ bis 3 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)	Dauerhaft absetzen ³
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)		
¹ Die Schweredegreide der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.		
² Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.		
³ Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.		

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Populationen abzugeben.

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss ausschließlich als Infusion verabreicht werden. Hierbei muss die erste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, auch mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffend, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweresgrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden. Die Patienten sollten entsprechend aller möglich auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde auch über das Auftreten einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) berichtet. Im Falle eines Verdachts auf HLH sollte die Behandlung mit Tislelizumab sofort pausiert werden, um eine gründliche diagnostische Abklärung zu ermöglichen. Wird die Diagnose HLH bestätigt, ist die Therapie mit Tislelizumab dauerhaft einzustellen, und es sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung für HLH eingeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln.

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate). Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevibrat® soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevibrat® nicht zu stillen.