

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 2 A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 13 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 13 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 16 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 17 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 13 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 14 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/ Anti-PD-1-Antikörper | 9 |
| Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fc γ R-vermittelten Phagozytose.... | 11 |
| Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsüberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab..... | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADCP | Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis) |
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| APC | Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| bzw. | Beziehungsweise |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| ES-SCLC | Kleinzeliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer) |
| et al. | Und andere |
| EU | Europäische Union |
| Fab | Antigenbindendes Fragment (Fragment, Antigen Binding) |
| Fc | Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable) |
| Fc γ I-R | Fc γ I-Rezeptoren |
| Fc γ R | Fc γ -Rezeptoren |
| G | Magen (Gastric) |
| GEJ | Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction) |
| HER2 | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| IgG4 | Immunglobulin G4 |
| K_d | Dissoziationskonstante |
| mg | Milligramm |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex) |
| ml | Milliliter |
| nM | Nanomolar |
| 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 |

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| PDB | Protein Data Bank |
| PD-L1 | Programmed Cell Death Ligand 1 |
| PD-L2 | Programmed Cell Death Ligand 2 |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SCLC | Kleinzeliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer) |
| TAP | Tumor Area Positivity |
| TME | Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment) |
| u. a. | Unter anderem |
| z. B. | Zum Beispiel |

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|---------------------|
| Wirkstoff: | Tislelizumab |
| Handelsname: | Tevimbra® |
| ATC-Code: | L01FF09 |

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|--------------|---------------------|
| 19158287 | EU/1/23/1758/001 | 100 mg/10 ml | 1 Durchstechflasche |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten (1).

Lungenkarzinom

Lungenkarzinome, auch als Bronchialkarzinome bezeichnet, sind primär in der Lunge entstandene epitheliale Malignome (2) und stellen mit weltweit 1,8 Millionen Todesfällen pro Jahr die häufigste krebsbedingte Todesursache dar (3). Allein in Deutschland starben von 2019 bis 2021 jährlich etwa 45.000 Menschen an dieser Tumorerkrankung (4).

Anhand der Histologie erfolgt eine Unterscheidung in kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) Lungenkarzinome, wobei etwa 15 % (Frauen: 17 % und Männer: 14 %) aller Lungenkrebskrankungen dem SCLC zuzuordnen sind (4, 5). Das SCLC ist eine molekular komplexe Erkrankung, die zahlreiche genetische Mutationen und eine intratumorale Heterogenität aufweist (6, 7). So bedingt das Auftreten verschiedener SCLC-Subtypen die Plastizität von SCLC-Tumoren und ein hohes Metastasierungspotential (7). Aktuelle Erkenntnisse aus Transkriptomanalysen weisen auf die Existenz von vier verschiedenen molekularen Subtypen des SCLC hin, die das Potential für personalisierte Behandlungen mit sich bringen (2, 6, 8, 9). Die Abgrenzbarkeit der molekularen Subtypen sowie die therapeutische Relevanz werden jedoch noch weiter erforscht (2).

Wirkmechanismus von Tislelizumab

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G4 (IgG4), der spezifisch an den auf T-Zellen exprimierten Oberflächenrezeptor Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) bindet und damit kompetitiv die Bindung der spezifischen Liganden Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) und Programmed Cell Death Ligand 2 (PD-L2) auf der Oberfläche von Tumorzellen und Immunzellen blockiert (10). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (11, 12).

PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint

Zu den wesentlichen Funktionen des menschlichen Immunsystems zählen die Überwachung der Gewebehomöostase, die Abwehr von Krankheitserregern sowie die Eliminierung von entarteten Zellen (13, 14). Unerlässlich ist dabei die Identifizierung körpereigener und körperfremder Zellen anhand spezieller Antigene auf der Zelloberfläche. T-Zellen spielen bei der selektiven Antigenerkennung eine Schlüsselrolle und zeichnen sich durch eine strenge Regulation ihrer zytotoxischen T-Zellaktivität infolge kostimulatorischer und koinhibitorischer Prozesse aus (15). Spezifische koinhibitorische Rezeptoren auf den T-Zellen agieren als sogenannte Immuncheckpoints. Diese verhindern eine übersteigerte Immunreaktion in Form von unkontrollierter T-Zellaktivität und -Proliferation zum Schutz des gesunden körpereigenen Gewebes und sind von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz (15).

Unter physiologischen Bedingungen kommt bei der negativen Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren dem Immuncheckpoint-Molekül PD-1 eine zentrale Rolle zu. Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (Antigen-Presenting Cells, APCs) und die Bindung dieser an den auf aktivierten T-Zellen exprimierten Oberflächenrezeptor PD-1 werden intrazelluläre Signalkaskaden initiiert. Daraus resultiert eine Herabregulation der T-Zelleffektorfunktion und führt damit zu verminderter Zytokinproduktion und T-Zellproliferation (16).

Mithilfe verschiedener Strategien sind Tumorzellen in der Lage dem Erkennungsmechanismus des Immunsystems für tumorassoziierte Antigene sowie daran anschließend ihrer Eliminierung zu entgehen („Avoiding Immune Destruction“). Diese Fähigkeit dem Immunsystem zu entgehen, gilt als eine der „Hallmarks of Cancer“. Diese tragen dazu bei, dass zunächst noch gesunde Zellen zunehmend Eigenschaften von Tumorzellen entwickeln (17). Neben der Reduzierung der Antigenpräsentation und der Aktivierung antiapoptotischer Prozesse, exprimieren einige Tumorzellen PD-L1 auf ihrer Oberfläche. Auch auf Zellen in der Umgebung des Tumors, der sogenannten Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment, TME), wird die Expression von PD-L1 hochreguliert (18, 19). In Folge der PD-1/PD-L1-Interaktion wird so eine Hemmung der zytotoxischen T-Zellaktivität ausgelöst. Die T-Zellen erhalten so das Signal zur Herabregulation der T-Zellantwort. Die PD-L1-Expression in malignen Tumoren löst damit eine sogenannte „Immunbremse“ aus, die das Tumorwachstum fördert (20-22).

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Anti-PD-1-Antikörper, zu denen auch Tislelizumab zählt, werden als Immuncheckpoint-Inhibitoren bezeichnet. Die kompetitive Bindung der spezifischen Antikörper an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Dadurch wird die hemmende Wirkung der Liganden auf die T-Zellaktivität blockiert – die „Immunbremse“ gelöst – und die Reaktivierung der Antitumoraktivität des zellulären Immunsystems hervorgerufen (16, 23). Im Zuge dessen wird mit der Aktivierung der T-Zellen auch die T-Zelleffektorfunktion gestärkt. Dies äußert sich in vermehrter T-Zellproliferation, Zytokinausschüttung und Zytolyse sowie in der Unterstützung der Bildung von Gedächtniszellen (22, 23). Folglich binden mehr T-Zellen über ihre T-Zell-Rezeptoren an die von Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC)-Molekülen auf Tumorzellen präsentierten Tumorantigene, was zu einer Freisetzung zytolytischer Mediatoren wie z. B. Perforinen und Granzymen und letztlich zur Eliminierung der Tumorzellen führt (23) (Abbildung 2-1).

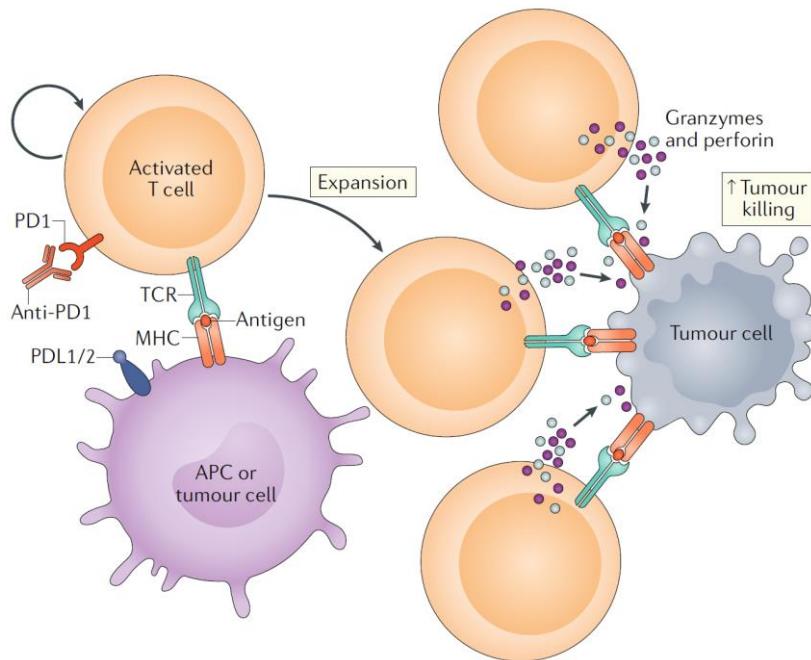


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/ Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

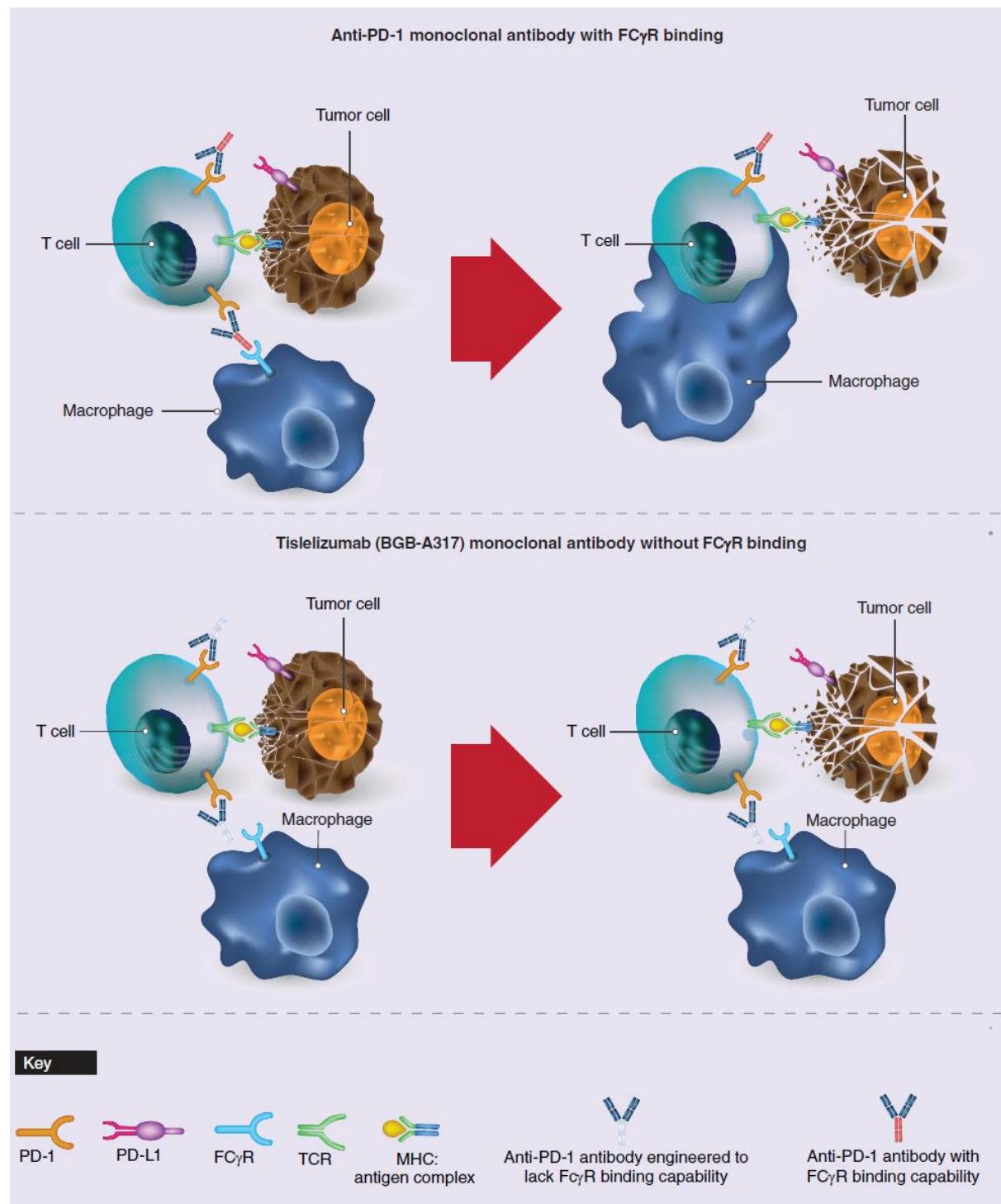
Quelle: (23)

Immunonkologische Therapieansätze mit Hilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie sind im Anwendungsgebiet des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium durch Atezolizumab (24), Durvalumab (25), Serplulimab (26) und Tislelizumab (27) zugelassen. Atezolizumab, Durvalumab, Serplulimab sowie Tislelizumab sind Bestandteil internationaler und deutscher Leitlinienempfehlungen (2, 28-30).

Tislelizumab – Abgrenzung zu anderen Anti-PD-1-Antikörpern

Die pharmakodynamische Wirkung antikörperbasierter Arzneimittel erfolgt in erster Linie über die spezifische Bindung der variablen Region des Antikörpers (antigenbindendes Fragment (Fragment, Antigen Binding, Fab-Fragment)) an das Antigen. Zudem können mittels der konstanten Region der schweren Antikörperketten (kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable, Fc-Fragment)) sekundäre pharmakodynamische Prozesse initialisiert werden. Insbesondere an der Oberfläche diverser Immunzellen exprimierte Fc γ -Rezeptoren (Fc γ R) sind in der Lage an das Fc-Fragment des Antikörpers zu binden und damit die Antitumoraktivität von Anti-PD-1-Antikörpern zu beeinträchtigen. In Abhängigkeit ihrer Struktur und Funktion werden Fc γ R in drei Kategorien eingeteilt (31, 32). Dabei zeigen vor allem Fc γ I-Rezeptoren (Fc γ I-R), welche vornehmlich auf der Oberfläche von Makrophagen, dendritischen Zellen und aktivierten Neutrophilen exprimiert werden, mit einer Dissoziationskonstante (K_d) von 1 bis 10 nM eine hohe Bindungsaffinität für Immunglobulin G1- (IgG1) und IgG4-Antikörper (11). Die meisten PD-1-Inhibitoren gehören zur Gruppe der IgG4-Isotope und lösen daher mit hoher Wahrscheinlichkeit Fc γ I-R-vermittelte Prozesse aus. Präklinische Daten belegen, dass an T-Zellen gebundene Anti-PD-1-Antikörper mittels der Fc - Fc γ I-R-Bindung eine Aktivierung der Myeloidzellen und folglich die antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis, ADCP) der T-Zellen durch die Makrophagen auslösen (10, 33). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (10, 33).

Tislelizumab unterscheidet sich von etablierten PD-1-Inhibitoren wie beispielsweise Pembrolizumab und Nivolumab durch eine modifizierte Fc-Region, welche in präklinischen Studien von Zhang et al. zu einer Minimierung der ADCP von T-Zellen führte. In dieser Studie mit Mausmodellen resultierte dies in einer erhöhten T-Zelleffektorfunktion und einer verstärkten Hemmung des Tumorwachstums (10) (Abbildung 2-2).

Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/FC γ R-vermittelten Phagozytose

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (34)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auch strukturbiologisch unterscheidet sich Tislelizumab von anderen Anti-PD-1-Antikörpern. Eine vergleichende Strukturbioanalyse der unterschiedlichen Anti-PD-1-Antikörper zeigt, dass die Interaktion von Tislelizumab zu PD-1 über weitere, neuartige, bisher nicht von anderen PD-1-Inhibitoren gebundene PD-1-Epitope erfolgt – u. a. den CC' loop (31). Dem CC' loop wird aufgrund der Möglichkeit zur Konformationsänderung eine essenzielle Bedeutung für die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zugesprochen (35, 36). Weiterführende Ergebnisse zeigen, dass die Bindungssoberfläche von PD-1/Tislelizumab mehr als 80 % Überlagerung mit der Bindungssoberfläche von PD-1/PD-L1 aufweist. Dies steht im Kontrast zu den geringeren Überlagerungen, die bei PD-1/Pembrolizumab und PD-1/Nivolumab zu PD-1/PD-L1 beobachtet wurde (31) (Abbildung 2-3). Die sehr hohe Überlagerung der Bindungssoberfläche weist auf eine maximale sterische Hinderung der PD-1/PD-L1-Interaktion durch Tislelizumab hin. Zudem weist Tislelizumab in präklinischen Studien, im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab, eine niedrigere Dissoziationsrate auf (31).

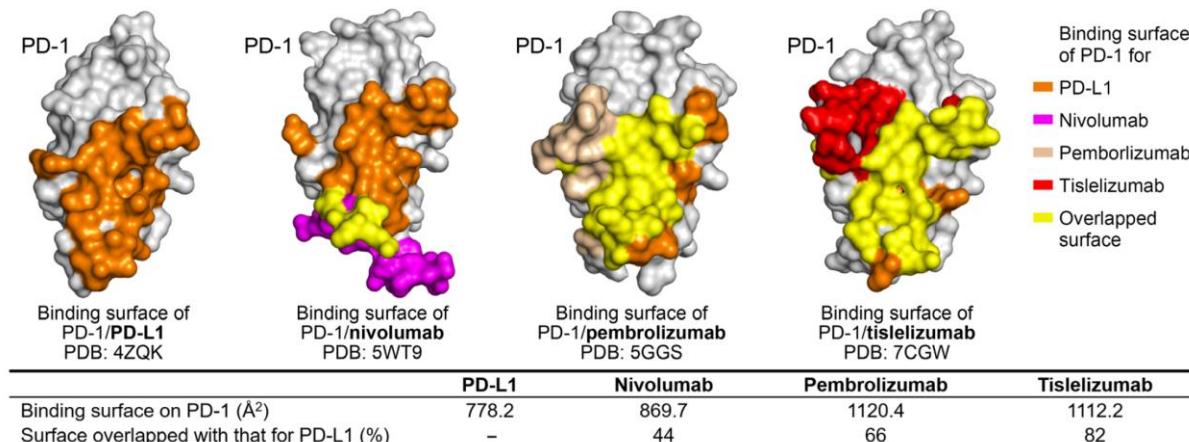


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungssoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (31)

In der Gesamtschau zeigen die gesammelten präklinischen Daten eine hohe Bindungsaffinität von Tislelizumab an PD-1. Die damit assoziierte erhebliche Beeinträchtigung der PD-1/PD-L1-Interaktion sowie die minimierte Fc γ I-R-vermittelte Phagozytose der T-Zellen durch Makrophagen stellen dabei wesentliche Vorteile von Tislelizumab gegenüber anderen Anti-PD-1-Antikörpern dar.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Selektivität und Spezifität von Tislelizumab bilden wahrscheinlich die Grundlage für die in der Phase-III-Studie RATIONALE 312 gezeigte hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil (37). Die hohe Wirksamkeit von Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie führt zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie (37). Zudem zeigen die Ergebnisse der Studie RATIONALE 312, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, erhalten bleibt (37). Somit steht mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab eine neue, effektive Therapieoption mit bekanntem, gut handhabbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche Option für die Behandlung des ES-SCLC darstellt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Tislelizumab (1) sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (27).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| 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 Tislelizumab 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 |
| 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/metastastiersten NSCLC in Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen, aber nicht in Verkehr gebracht (38). Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (39). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (40). Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation von Tislelizumab (1) sowie den Zulassungsbescheiden der Europäischen Kommission (40-44).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 und den Abschnitt 2.2 stammen aus der Fachinformation von Tislelizumab und einer unsystematischen Literaturrecherche (Stand: 29.08.2025).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevibra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). onkopedia leitlinien Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). In Bleckmann et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
4. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
5. Robert Koch Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). 2024. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_n_ode.html, Accessed: 05.08.25].
6. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. Cancer Cell. 2021;39(3):346-60 e7.
7. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba, II. Pathology and Classification of SCLC. Cancers (Basel). 2021;13(4).
8. Saida Y, Watanabe S, Kikuchi T. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Prospects. Onco Targets Ther. 2023;16:657-71.
9. Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, Megyesfalvi Z, Heeke S, Hoda MA, et al. Small cells - big issues: biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer. Mol Cancer. 2024;23(1):41.
10. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcgammaRIota has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother. 2018;67(7):1079-90.
11. Chen X, Song X, Li K, Zhang T. FcgammaR-Binding Is an Important Functional Attribute for Immune Checkpoint Antibodies in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2019;10:292.
12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
13. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
14. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. Annu Rev Immunol. 2021;39:557-81.
15. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. J Exp Med. 2012;209(2):201-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Sankawa Y. [The immune system - how does anti-tumor immunity arise ?]. Oncol Res Treat. 2014;37 Suppl 4:2-5. Das Immunsystem--wie entsteht antitumorale Immunitat?
17. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31-46.
18. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. Mol Cell. 2019;76(3):359-70.
19. Yi M, Niu M, Xu L, Luo S, Wu K. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. J Hematol Oncol. 2021;14(1):10.
20. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016;7:550.
21. Salmanejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. J Cell Physiol. 2019;234(10):16824-37.
22. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. Nat Immunol. 2007;8(3):239-45.
23. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol. 2020;20(11):651-68.
24. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 25.4.2022 on the renewal of the marketing authorisation for the medicinal product for human use "Tecentriq - atezolizumab", granted by Decision C(2017)6512(final). 2022.
25. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 26.7.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2018)6289(final) for "Imfinzi - durvalumab", a medicinal product for human use. 2024.
26. European Commission (EC). Commission implementing decision of 03.02.2025 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "HETRONIFLY - serplulimab", an orphan medicinal product for human use. 2025.
27. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 02.05.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364 final for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
29. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzone A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Small Cell Lung Cancer, Version 1.2026. 2025.
31. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. FEBS Open Bio. 2021;11(3):782-92.
32. Junker F, Gordon J, Qureshi O. Fc Gamma Receptors and Their Role in Antigen Uptake, Presentation, and T Cell Activation. Front Immunol. 2020;11:1393.
33. Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. Sci Transl Med. 2017;9(389).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Qin S, Finn RS, Kudo M, Meyer T, Vogel A, Dureux M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Future Oncol. 2019;15(16):1811-22.
35. Kundapura SV, Ramagopal UA. The CC' loop of IgV domains of the immune checkpoint receptors, plays a key role in receptor:ligand affinity modulation. Sci Rep. 2019;9(1):19191.
36. Zak KM, Kitel R, Przetocka S, Golik P, Guzik K, Musielak B, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. Structure. 2015;23(12):2341-8.
37. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, Huang D, Li X, Zhang P, et al. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. J Thorac Oncol. 2024;19(7):1073-85.
38. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 19.4.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tizveni - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
39. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 05.07.2024 withdrawing, at the holder's request, the marketing authorisation granted by Decision C(2024)2706(final) for "Tizveni - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
40. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 08.07.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
41. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 15.9.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tevimbra - tislelizumab", an orphan medicinal product for human use. 2023.
42. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 25.11.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
43. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 09.07.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364 final for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.
44. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 21.08.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364 final for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.