

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra®)

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 2 B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

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	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/ Anti-PD-1-Antikörper	10
Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fc γ -R-vermittelten Phagozytose ..	12
Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Å ²	Quadrat Ångström
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
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ES-SCLC	Kleinzelliges 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)
FcγI-R	FcγI-Rezeptoren
Fcγ-R	Fcγ-Rezeptoren
G	Magen (Gastric)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IgG1	Immunglobulin G1
IgG4	Immunglobulin G4
K_d	Dissoziationskonstante
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
nM	Nanomolar
NPC	Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDB	Protein Data Bank
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
TAP	Tumor Area Positivity
TCR	T-Zellrezeptor (T Cell Receptor)
TME	Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment)
u. a.	Unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) (1).

Nasopharynxkarzinom

Das NPC ist ein maligner Tumor der Nasenrachenraumschleimhaut, dessen Inzidenz sich je nach Region und Geschlecht stark unterscheidet. Der Großteil der weltweiten Neuerkrankungen entfallen auf Asien mit 83,3 %, während das NPC in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) eine seltene Erkrankung ist (2). In Deutschland liegt die Inzidenz bei 0,5 bis 1 Neuerkrankung pro 100.000 (3). Männer erkranken dabei etwa zwei- bis dreimal häufiger als Frauen (4). Das NPC ist ein Plattenepithelkarzinom, welches gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) in drei histologische Typen eingeteilt wird: keratinisierend, gut differenziert (Typ I); nicht-keratinisierend, differenziert (Typ II) und undifferenziert (Typ III) (5). Einen weiteren, seltenen Typ des NPC stellt das basaloide NPC dar (3). Weltweit machen die gut differenzierten keratinisierenden Typ I Karzinome weniger als 20 % der Fälle aus (6). Die Häufigkeit der verschiedenen Histologie-Typen unterscheidet sich nach Region: in endemischen Regionen werden über 95 % der Tumoren als Typ II und III klassifiziert, während sie in den nicht-endemischen Regionen nur etwa die Hälfte der Tumoren darstellen (7). Bekannte Risikofaktoren schließen eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), Umweltfaktoren sowie eine genetische Prädisposition mit ein (6, 8). Im Gegensatz zu anderen Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich, die häufig mit dem humanen Papillomavirus (HPV) assoziiert sind, werden fast alle weltweiten Fälle des NPC dem EBV zugeschrieben (9). Bezüglich der genetischen Faktoren sind bestimmte Biomarker und Gene, wie z. B. bestimmte humane Leukozytenantigen (HLA)-Varianten mit einem erhöhten Risiko für das NPC verbunden (10, 11). Zu den Umweltfaktoren zählen u. a. der Verzehr von salzkonservierten Speisen (12, 13). Die dort enthaltenen Nitrosamine besitzen eine EBV-aktivierende Wirkung und tragen so zur Entwicklung des NPC bei (13). Weitere umweltbedingte Faktoren sind das Tabakrauchen oder ein zu geringer Verzehr von Obst und Gemüse (14, 15). Aufgrund der unspezifischen Symptome (z. B. Kopfschmerzen, nasale Obstruktionen, Diplopie, Epistaxis) wird das NPC oft erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt (8). In Europa lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die

Jahre 2000 bis 2007 bei 49 % (16). Für Deutschland sind keine Angaben zur Überlebensrate spezifisch für NPC verfügbar, sondern nur für die übergeordnete Gruppe der Neoplasien der Mundhöhle und des Rachenraums (ICD-10 C00 bis C14) über alle Tumorstadien. Hierfür liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2000 bis 2007 bei 52 % für erwachsene Patienten, bei 54 % für Frauen und bei 51 % für Männer (17). In den Niederlanden betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate für NPC von 2017 bis 2021 76 % für Patienten mit einem NPC in Stadium II, 68 % für Patienten in Stadium III und 53 % für Patienten in Stadium IV (18).

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 (19). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (20, 21).

PD-1/PD-L1-Immunecheckpoint

Zu den wesentlichen Funktionen des menschlichen Immunsystems zählen die Überwachung der Gewebekomposition, die Abwehr von Krankheitserregern sowie die Eliminierung von entarteten Zellen (22, 23). 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 (24). Spezifische koinhibitorische Rezeptoren auf den T-Zellen agieren als sogenannte Immunecheckpoints. 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 (24).

Unter physiologischen Bedingungen kommt bei der negativen Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren dem Immunecheckpoint-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 Cell, APC) 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 (25).

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 (26). 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 (27, 28). 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 (29-31).

Bei Patienten mit NPC wurde ebenfalls eine robuste PD-L1-Expression im Tumor sowie eine signifikant erhöhte Anzahl an PD-1-positiven T-Zellen nachgewiesen (32, 33). Damit stellen Immuncheckpoint-Inhibitoren einen möglichen therapeutischen Ansatz zur Behandlung des NPC dar.

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 (25, 34). 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 (31, 34). 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 (34) (Abbildung 2-1).

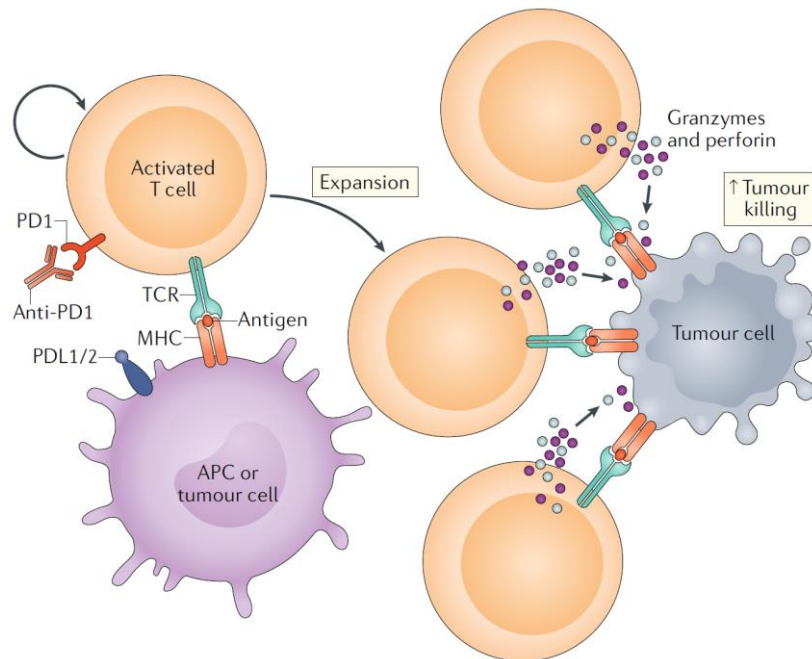


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (34)

Immunonkologische Therapieansätze mit Hilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren kommen im Anwendungsgebiet des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms, das dem NPC übergeordnet ist, durch Nivolumab und Pembrolizumab zum Einsatz (35, 36). Zusätzlich ist Toripalimab speziell für die Therapie des rezidivierenden oder metastasierten NPC zugelassen, steht dem deutschen Markt zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers jedoch noch nicht zur Verfügung (37). Während das NPC in deutschen Leitlinien nicht adressiert wird, sind Pembrolizumab, Nivolumab und Toripalimab Bestandteil internationaler Leitlinienempfehlungen für NPC (37-41). In der Europäischen Union (EU) ist Pembrolizumab für die Erstlinienbehandlung des rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms zugelassen (35). Nivolumab hingegen ist für Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie zugelassen (36). Eine Zulassung speziell für die Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten NPC gibt es in der EU bisher nur für Tislelizumab und Toripalimab (37, 42). Sowohl Tislelizumab als auch Toripalimab sind in Kombination mit einer Chemotherapie indiziert (1, 43). Damit stellt die Behandlung des NPC mithilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren zunehmend einen relevanten Therapieansatz im deutschen Versorgungsalltag dar.

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 (44, 45). 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 (46). 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 (19, 47). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (19, 47).

Tislelizumab unterscheidet sich von etablierten PD-1-Inhibitoren wie beispielsweise Pembrolizumab 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 (19) (Abbildung 2-2).

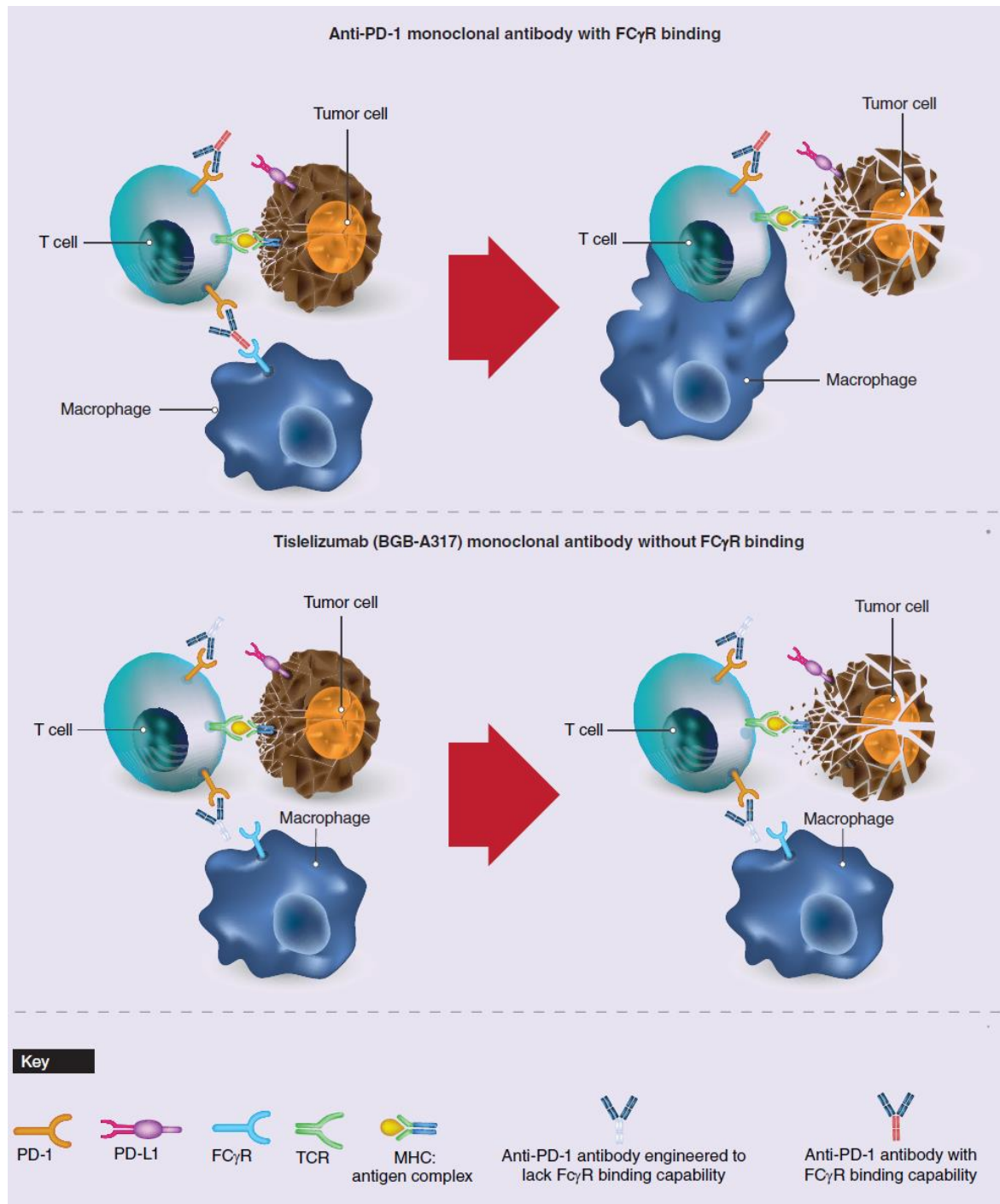


Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fcγ-R-vermittelten Phagozytose

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (48)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auch strukturbiologisch unterscheidet sich Tislelizumab von anderen Anti-PD-1-Antikörpern. Eine vergleichende Strukturbiologie-Analyse der unterschiedlichen Anti-PD-1-Antikörper zeigt, dass die Interaktion von Tislelizumab mit PD-1 über weitere, neuartige, bisher nicht von anderen PD-1-Inhibitoren gebundene PD-1-Epitope erfolgt – u. a. den CC' loop (45). Dem CC' loop wird aufgrund der Möglichkeit zur Konformationsänderung eine essenzielle Bedeutung für die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zugesprochen (49, 50). Dagegen bindet beispielweise Toripalimab an den FG loop von PD-1 und Pembrolizumab an den flexiblen C'D loop von PD-1, der nicht an der Interaktion mit PD-L1 beteiligt ist (51). Weiterführende Ergebnisse zeigen, dass die Bindungsoberfläche von PD-1/Tislelizumab mehr als 80 % Überlagerung mit der Bindungsoberfläche 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 wurden (45) (Abbildung 2-3). Die sehr hohe Überlagerung der Bindungsoberfläche 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 (45).

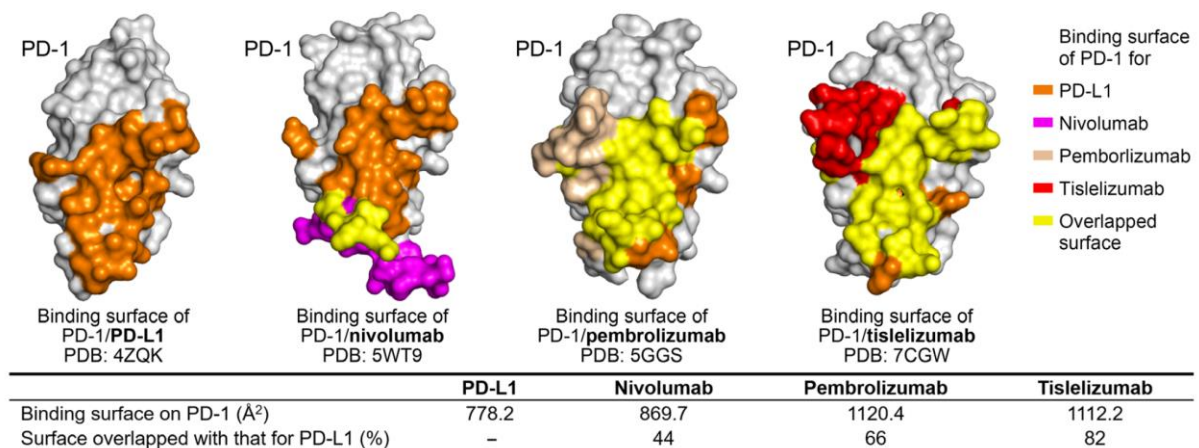


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (45)

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 FcγI-R-vermittelte Phagozytose der T-Zellen durch Makrophagen stellen dabei wesentliche Vorteile von Tislelizumab gegenüber anderen Anti-PD-1-Antikörpern dar.

Die Selektivität und Spezifität von Tislelizumab bilden wahrscheinlich die Grundlage für die in der Phase-III-Studie RATIONALE 309 gezeigte hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil. Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, zeigten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin (52). Zudem konnte in der Studie RATIONALE 309 gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Cisplatin und Gemcitabin behandelt wurden, erhalten bleibt (53). In einer Meta-Analyse wurde weiterhin festgestellt, dass Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Toripalimab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ein längeres progressionsfreies Überleben, eine niedrigere 1-Jahres-Progressionsrate sowie ein erhöhtes objektives Ansprechen aufweist (54). Somit steht mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab die erste NPC-spezifische Therapie mit bekanntem, gut handhabbarem Sicherheitsprofil auf dem deutschen Markt zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche Option für die Behandlung des rezidierten oder metastasierten NPC 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 Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).	Nein	09.07.2025	B
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 (42).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ aufweisen.	25.11.2024
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
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
<p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC in Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen (55), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (56). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (57). Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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.

Die Angaben in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation von Tislelizumab (1) sowie den Zulassungsbescheiden der Europäischen Kommission (55-61).

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 (1) 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 Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.: 2024. [Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, Accessed: 07.08.2025].
3. Zech HB, Matnjani G, Schafhausen P, Betz CS. Nasopharynxkarzinom – ein aktueller Überblick über eine spezielle Tumorentität. *best practice onkologie*. 2024;19(3):74-83.
4. ECIS - European Cancer Information System. Incidence and mortality estimates 2022. © European Union; 2025. [Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, Accessed: 07.08.2025].
5. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2016;387(10022):1012-24.
6. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer*. 2014;33(12):581-90. Epub 2014/11/25.
7. van Velsen JS, van der Veegt B, Plaat BEC, Langendijk JA, Epskamp-Kuijpers CCHJ, van Dijk BAC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: nationwide trends in subtype-specific incidence and survival over 3 decades in a non-endemic area. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2024;150(2):49.
8. Su ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah S-C. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2024;43(3):919-39.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome*. 2022.
10. Ning L, Ko JM-Y, Yu VZ, Ng HY, Chan CK-C, Tao L, et al. Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM39 loci. *Communications Biology*. 2020;3(1):759.
11. Siak PY, Khoo AS-B, Leong CO, Hoh B-P, Cheah S-C. Current Status and Future Perspectives about Molecular Biomarkers of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 2021;13(14):3490.
12. Poirier S, Hubert A, de-Thé G, Ohshima H, Bourgade MC, Bartsch H. Occurrence of volatile nitrosamines in food samples collected in three high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. *IARC scientific publications*. 1987(84):415-9.
13. Feng H, Zhou Y, Wang L, Wang Y, Zhou S, Tian F. Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2022;11(4):872-9.
14. Jin J, Ouyang Z, Wang Z. Association of fruit and vegetables with the risk of nasopharyngeal cancer: evidence from a meta-analysis. *Scientific reports*. 2014;4:5229. Epub 2014/07/11.
15. Lin JH, Wen CP, Jiang CQ, Yuan J-M, Chen CJ, Ho SY, et al. Smoking and nasopharyngeal cancer: individual data meta-analysis of six prospective studies on 334 935 men. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(3):975-86.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. *Annals of Oncology*. 2021;32(4):452-65.
17. EUROCARE. Survival and Prevalence of Cancer Patients in Europe, Eurocare 5 Datenbank (Jahre 2000-2007). 2025. [Available from: <https://eu5results.iss.it/forms/SA0007.aspx>, Accessed: 08.08.2025].
18. Netherlands Cancer Registry (NCR), Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL). NCR data & figures. 2025. [Available from: <https://iknl.nl/en/ncr/ncr-data-figures>, Accessed: 07.08.2025].
19. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2018;67(7):1079-90. Epub 2018/04/25.
20. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3384-91.
21. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
22. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
23. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:557-81.
24. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *The Journal of experimental medicine*. 2012;209(2):201-9.
25. Sankawa Y. Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität? *Oncology Research and Treatment*. 2014;37(Suppl. 4):2-5.
26. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022;12(1):31-46.
27. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell*. 2019;76(3):359-70.
28. Yi M, Niu M, Xu L, Luo S, Wu K. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):10.
29. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol*. 2016;7:550.
30. Salmaninejad 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.
31. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature immunology*. 2007;8(3):239-45.
32. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, Sun HH, Roemer MG, Xu ML, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(13):3462-73. Epub 2013/05/16.
33. Liao LJ, Tsai CC, Li PY, Lee CY, Lin SR, Lai WY, et al. Characterization of unique pattern of immune cell profile in patients with nasopharyngeal carcinoma through flow cytometry and machine learning. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2024;28(12):e18404. Epub 2024/06/18.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature reviews Immunology*. 2020;20(11):651-68. Epub 2020/05/21.
35. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
36. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Mai 2025]. 2025.
37. European Commission (EC). Commission implementing decision of 19.9.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "LOQTORZI - toripalimab", a medicinal product for human use. 2024.
38. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Annals of Oncology*. 2023;34(3):247-50.
39. National Cancer Institute. Nasopharyngeal Carcinoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2025. [Available from: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq#_128_toc, Accessed: 07.08.2025].
40. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, Dabney R, Gan G, Jordan R, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(5):1132-46.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2025. 2025.
42. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 9.7.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2025.
43. Topalliance Biosciences Europe Limited. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels LOQTORZI 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2025.
44. 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.
45. 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. Epub 2021/02/03.
46. Chen X, Song X, Li K, Zhang T. FcγR-Binding Is an Important Functional Attribute for Immune Checkpoint Antibodies in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:292.
47. 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. *Science translational medicine*. 2017;9(389). Epub 2017/05/12.
48. Qin S, Finn RS, Kudo M, Meyer T, Vogel A, Ducreux M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(16):1811-22.
49. Kundapura SV, Ramagopal UA. The CC' loop of IgV domains of the immune checkpoint receptors, plays a key role in receptor:ligand affinity modulation. *Scientific reports*. 2019;9(1):19191. Epub 2019/12/18.
50. 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 (London, England : 1993)*. 2015;23(12):2341-8. Epub 2015/11/26.

51. Liu H, Guo L, Zhang J, Zhou Y, Zhou J, Yao J, et al. Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy. *mAbs*. 2019;11(4):681-90. Epub 2019/03/21.
52. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer cell*. 2023;41(6):1061-72.e4. Epub 2023/05/20.
53. Yang Y, Pan J, Chen N, Guo Y, Huang X, Wu Y, et al. Effects of tislelizumab on health-related quality of life in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. *Head & Neck*. 2024;46(9):2301-14.
54. Sun H, Bu F, Li L, Zhang X, Xin X, Yan J, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy as First-line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Pharmacotherapy*. 2024;58(4):349-59.
55. 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.
56. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 5.7.2024 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.
57. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.7.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
58. 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.
59. 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.
60. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 2.5.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.
61. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 21.8.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.