

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 1 C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimira®	23

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
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	Beziehungsweise
CYP	Cytochrom P450-Enzym
dl	Deziliter
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ES-SCLC	Kleinzeliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer)
et al.	Und andere
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
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)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor(en)
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
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MPR	Major Pathological Response
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
NPC	Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
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
pCR	Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response)
PZN	Pharmazentralnummer
Q3W	Einmal alle drei Wochen (Once Every 3 Weeks)
Q4W	Einmal alle vier Wochen (Once Every 4 Weeks)
Q6W	Einmal alle sechs Wochen (Once Every 6 Weeks)
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzeliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TAP	Tumor Area Positivity
TEN	Toxische epidermale Nekrose
u. a.	Unter anderem
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
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; I136112; I136113; I136114; I136115; I135700; I136065; I136368; I136346; I136143

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® ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.	21.08.2025	C

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 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 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® 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 NPC.	09.07.2025
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, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung oder • Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder • Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

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.
c: Aus den in Modul 3 C, Abschnitt 3.2.1 genannten Gründen ist die BeOne Medicines Germany GmbH der Ansicht, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich eine perioperative Behandlung mit ICI eine adäquate zVT für die Zielpopulation darstellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs am 27.02.2025 durch den G-BA. In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2024-B-331) benannte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab die folgenden zVT-Optionen:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

Tislelizumab ist indiziert für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, welche ein Gesamtkonzept für den kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Gemäß dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse stellt aus Sicht der BeOne Medicines Germany GmbH (im Folgenden BeOne Medicines) eine perioperative Therapie, bei der die neoadjuvante und die adjuvante Behandlung mit demselben ICI aufeinanderfolgen, den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aus diesem Grund sieht BeOne Medicines die im Anwendungsgebiet zugelassenen ICI Pembrolizumab, Nivolumab (für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$) und Durvalumab als geeignete zVT-Optionen an. Die Schlussfolgerung zur Herleitung dieser zVT-Optionen wird ausführlich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1.2) erläutert.

In der Studie RATIONALE 315 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel in der neoadjuvanten Phase, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab bzw. Placebo als Monotherapie, bei erwachsenen Patienten untersucht. Die Studie RATIONALE 315 ist daher nicht für einen direkten Vergleich von Tislelizumab gegenüber den zVT-Optionen geeignet.

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. Angesichts der fehlenden direkten Vergleichsdaten zur vom G-BA festgelegten zVT, kann im Rahmen dieser Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für Tislelizumab geltend gemacht werden.

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab für Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko wurde im europäischen Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt.

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der Daten der Zulassungsstudie RATIONALE 315 belegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab bzw. Placebo als Monotherapie untersucht wurde.

Überlegenes Gesamtüberleben und effektives klinisches Ansprechen mit Tislelizumab

Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung verlängert das Gesamtüberleben bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko signifikant gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von Placebo als Monotherapie (Hazard Ratio (HR) [95%Konfidenzintervall (KI)]: 0,65 [0,45; 0,93]; p = 0,0093). Weiterhin konnte im finalen Datenschnitt für das ereignisfreie Überleben (Event Free Survival, EFS) ein klinisch relevanter Vorteil für Tislelizumab (HR [95%KI]: 0,58 [0,43; 0,79]) gezeigt werden. Dies konnte bereits in der Interimsanalyse beobachtet werden und verdeutlicht die anhaltende Verbesserung des EFS im Tislelizumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Zudem wurde das mediane EFS unter der Behandlung mit Tislelizumab (NR [50,3; NE]) im Gegensatz zu Placebo (30,6 [16,6; 45,3]), nicht erreicht. Folglich trat bei der Mehrheit der Patienten unter einer Behandlung mit Tislelizumab bis zum finalen Datenschnitt keines der folgenden EFS-Ereignisse auf: Tumorprogression, Rezidiv oder Tod. Weiterhin konnte das gute Tumoransprechen mit der Major Pathological Response

(MPR)-Rate gezeigt werden, die im Tislelizumab-Arm mit 56,2 % wesentlich höher als im Placebo-Arm mit 15,0 % war. Auch die Rate der pathologischen Komplettremissionen (Pathological Complete Response, pCR) war im Tislelizumab-Arm mit 40,7 % deutlich höher als im Placebo-Arm mit 5,7 %. Die MPR-Rate ist definiert als der Anteil an Patienten mit ≤ 10 % vitalen Tumorzellen im resezierten Gewebe und die pCR-Rate beschreibt den Anteil der Patienten, die nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung keine Tumorzellen mehr im resezierten Gewebe aufweisen. Somit dienen die MPR- und pCR-Rate als Indikator für eine erfolgreiche neoadjuvante Behandlung. Für den EORTC QLQ-LC13 wird ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Tislelizumab im Vergleich zu Placebo beim Einzel-Item "Schmerzen (Brust)" hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) festgestellt ($HR [95\%-KI] = 0,58 [0,39; 0,88]$; $p < 0,0044$). Für die anderen Symptomskalen zeigen die Ereigniszeitanalysen keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass sich die Symptomatik unter einer Behandlung mit Tislelizumab im Vergleich zu Placebo verbessert hat oder erhalten bleibt.

In der Studie RATIONALE 315 zeigt sich damit ein überlegenes Gesamtüberleben in Verbindung mit einem klinisch relevanten Zugewinn im EFS, einer höheren pCR sowie MPR-Rate und einer reduzierten Symptomlast für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für erwachsene Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko.

Gutes Sicherheitsprofil von Tislelizumab

In der Studie RATIONALE 315 konnte für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko ein gut handhabbares Sicherheitsprofil für die perioperative Behandlung nachgewiesen werden. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitoren in Kombination mit einer Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	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 Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Behandlung mit Placebo.

Das Lungenkarzinom ist noch immer eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland. Trotz des kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet, bleibt das Rezidivrisiko insbesondere in den ersten vier Jahren nach einer vollständigen Resektion sehr hoch (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Die perioperative Behandlung ermöglicht es im neoadjuvanten Setting die Tumogröße vor der Operation zu verkleinern und nachfolgend mit der adjuvanten Therapie das Rezidivrisiko weiter zu senken. Somit können durch das ganzheitliche Therapiekonzept der perioperativen Behandlung mit Tislelizumab die Vorteile der neo- und adjuvanten Behandlung kombiniert werden.

Die Therapie des resezierbaren NSCLC verfolgt einen kurativen Ansatz und zielt auf eine vollständige Genesung und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten ab. Damit einher geht die vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) die durch die perioperative Behandlung unterstützt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tislelizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko durch folgende Eigenschaften:

- Effektives klinisches Ansprechen
- Verlängerung des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens
- Sehr gutes pathologisches Ansprechen
- Reduktion der Symptomlast
- Bekanntes und 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 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst.

Im Frühstadium treten beim Lungenkarzinom meist keine klinischen Symptome auf. Daher wird das Lungenkarzinom häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn dieses bereits Beschwerden hervorruft. Ungefähr ein Drittel der Patienten werden bei der Erstdiagnose den Stadien II und III zugeteilt, in denen ein kurativer Therapieansatz in Frage kommt. Bei der Erstvorstellung weisen die Patienten oft bereits Symptome auf, die in Folge einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung auftreten. Die lokale Ausbreitung des Tumors verursacht charakteristische Symptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptysie), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerzen. Weitere allgemeine Symptome können u. a. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß sein. Die Krankheitsprogression geht sowohl mit einer erhöhten Prävalenz als auch Ausprägung der Symptome einher.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur perioperativen Behandlung.

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)

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (Stadium II bis IIIB) werden mit dem Ziel einer Heilung behandelt. Im Fokus der kurativen Behandlungssituation steht die vollständige Genesung und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten. Damit einher geht die vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion). Abhängig von der molekularen Charakterisierung des Tumors und der Stadieneinteilung, können neben der Operation unterstützend neo-/adjuvante oder perioperative systemische Therapien zum Einsatz kommen.

Die Therapieoptionen für Patienten mit resezierbarem NSCLC haben sich lange Zeit auf Operation, Chemotherapie und Bestrahlung beschränkt. Mit der Zulassung immunonkologischer Therapieansätze in diesem Anwendungsgebiet seit dem Jahr 2022 haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten verbessert. Als ganzheitliches Konzept für die perioperative Behandlung stehen den Patienten Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, wobei der Einsatz von Nivolumab auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ beschränkt ist. Durch die Zulassung von Tislelizumab ist eine weitere Therapieoption, unabhängig vom PD-L1-Status, für Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur perioperativen Behandlung verfügbar. Die Vorteile der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung werden im ganzheitlichen Konzept der perioperativen Behandlung gebündelt. Die perioperative Behandlung ermöglicht es im neoadjuvanten Setting die Tumorgröße vor der Operation zu verkleinern und anschließend mit der adjuvanten Behandlung das Rezidivrisiko weiter zu senken. Somit können durch das ganzheitliche Therapiekonzept der perioperativen Behandlung mit Tislelizumab die Vorteile der neo- und adjuvanten Behandlung kombiniert werden.

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 hochspezifischer PD-1-Inhibitor zur perioperativen Behandlung erwachsener Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	5.039 – 5.724

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

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			
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Zusatznutzen nicht belegt	5.039 – 5.724

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	
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	<u>Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion^b</u> 1. Jahr: 84.234,21 € – 88.058,92 € ^c 2. Jahr: 8.737,04 € ^c Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung): 87.243,57 € – 94.120,09 € ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Tislelizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen (200 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 8 Zyklen (400 mg Q6W) angewendet..

c: Bei 3 Zyklen neoadjuvant ist die Behandlung mit Tislelizumab vollständig im 1. Behandlungsjahr abgeschlossen, während bei 4 Zyklen neoadjuvant, die adjuvante Behandlung im 2. Jahr fortgesetzt wird.

d: Die dargestellte Gesamtsumme umfasst die Kosten für die vollständige Behandlung (neoadjuvant und adjuvant) im 1. Jahr sowie die ggf. anfallenden Kosten im 2. Jahr.

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 Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie-rung ^a	Kurz-bezeichnung			
C	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko ^c	Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) ^f : 84.496,52 € – 90.909,57 €
		Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion ^c		1. Jahr: 94.541,49 € – 97.762,76 € 2. Jahr: 6.059,44 € Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung): 100.600,93 € – 103.822,20 € ^g
		Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion ^{d, e}		1. Jahr: 88.616,33 € – 91.884,58 € 2. Jahr: 11.826,40 € Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung): 100.442,73 € – 103.710,98 € ^g

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Pembrolizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (200 mg Q3W) oder 2 Zyklen (400 mg Q6W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 7 Zyklen (400 mg Q6W) oder 13 Zyklen (200 mg Q3W) angewendet.
c: Durvalumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (1500 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 12 Zyklen (1500 mg Q4W) angewendet.
d: Nivolumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (360 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 13 Zyklen (480 mg Q4W) angewendet.
e: Nivolumab ist nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$ zugelassen.
f: Die neoadjuvante und adjuvante Behandlung ist vollständig im 1. Jahr abgeschlossen.
g: Die dargestellte Gesamtsumme umfasst die Kosten für die vollständige Behandlung (neoadjuvant und adjuvant) im 1. Jahr sowie die anfallenden Kosten im 2. Jahr.

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.

Für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sollten Patienten eine neoadjuvante Behandlung mit Tevimbra[®] (200 mg alle 3 Wochen) in Kombination mit Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen oder bis zur Fortschreitung der Erkrankung, was eine definitive Operation ausschließt oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität erhalten, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tevimbra[®] (400 mg alle 6 Wochen) als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen oder bis zum Krankheitsrezidiv, zur Metastasierung oder zu einer inakzeptablen Toxizität. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
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
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	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
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 $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder > 3 bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ 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 ($> 2 \times$ 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 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	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

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 Schweredräge 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.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Die Infusion der ersten Dosis Tislelizumab 400 mg in der adjuvanten Phase muss über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis in der neoadjuvanten Phase zur Behandlung des resezierbaren NSCLC eingesetzt wird. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Schweregrad 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.

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.