

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 2 C

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
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
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
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
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IgG1	Immunglobulin G1
IgG4	Immunglobulin G4
K _d	Dissoziationskonstante
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
MPR	Major pathological response
nM	Nanomolar

Abkürzung	Bedeutung
NPC	Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma)
NSCLC	Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PCR	Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response)
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
SCLC	Kleinzeliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
TAP	Tumor Area Positivity
TCR	T-Zellrezeptor (T Cell Receptor)
TME	Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment)
u. a.	Unter anderem
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®) 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 (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 im Jahr 2021 etwa 45.000 Menschen an dieser Tumorerkrankung (4).

Anhand der Histologie erfolgt eine Unterscheidung in kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige (NSCLC) Lungenkarzinome, wobei ca. 80 % aller Lungenkrebskrankungen dem NSCLC zuzuordnen sind (5). Darüber hinaus wird das NSCLC gemäß Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und internationaler Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) in die Histologien Plattenepithelkarzinom und Nicht-Plattenepithelkarzinom eingeteilt. Bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen wird ferner zwischen Adenokarzinomen, großzelligen Karzinomen sowie bestimmten Subtypen neuroendokriner Tumoren, unterschieden (2, 6). Analog zu anderen Tumorentitäten wird die Entstehung maligner Lungenkarzinome oftmals durch heterogene molekularbiologische Treibermutationen bedingt, welche für die Diagnostik und Therapie des NSCLC bedeutsam sind (7, 8). Insbesondere in den letzten Jahren ermöglichte die Identifikation genetischer Veränderungen den Einsatz gezielter personalisierter Behandlungsoptionen für Patienten mit NSCLC.

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 (9). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (10, 11).

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 (12, 13). 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 (14). 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 (14).

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 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 (15).

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 (16). 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 (17, 18). 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 (19-21).

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Anti-PD-1-Antikörper, zu denen auch Tislelizumab zählt, werden als Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) 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 (15, 22). 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 (21, 22). 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 (22) (Abbildung 2-1).

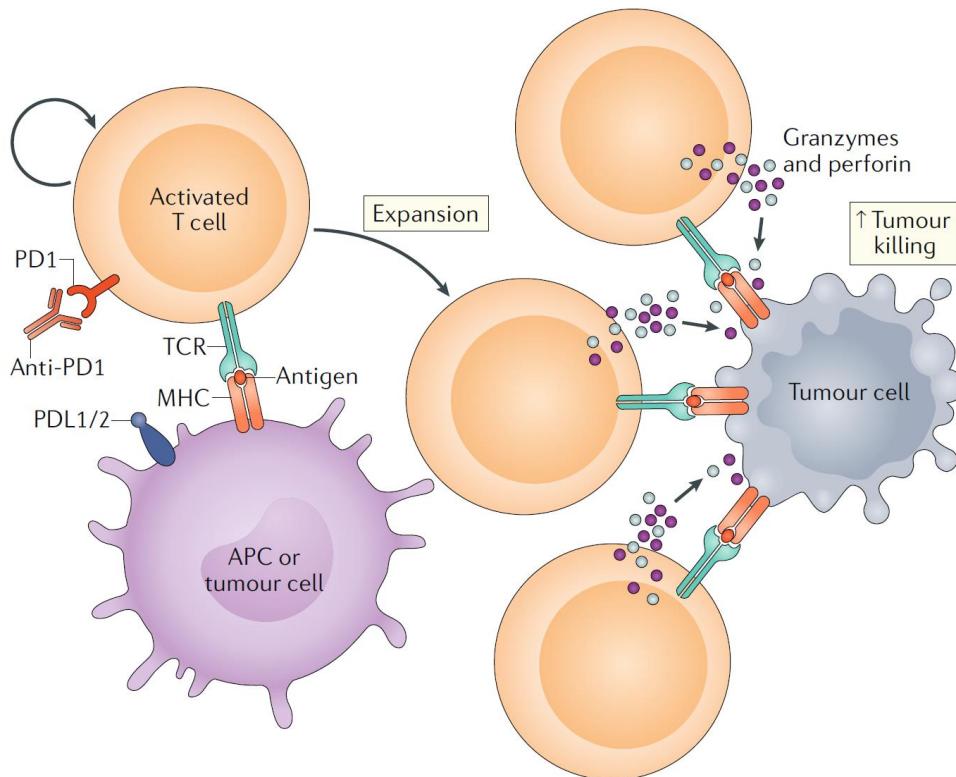


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

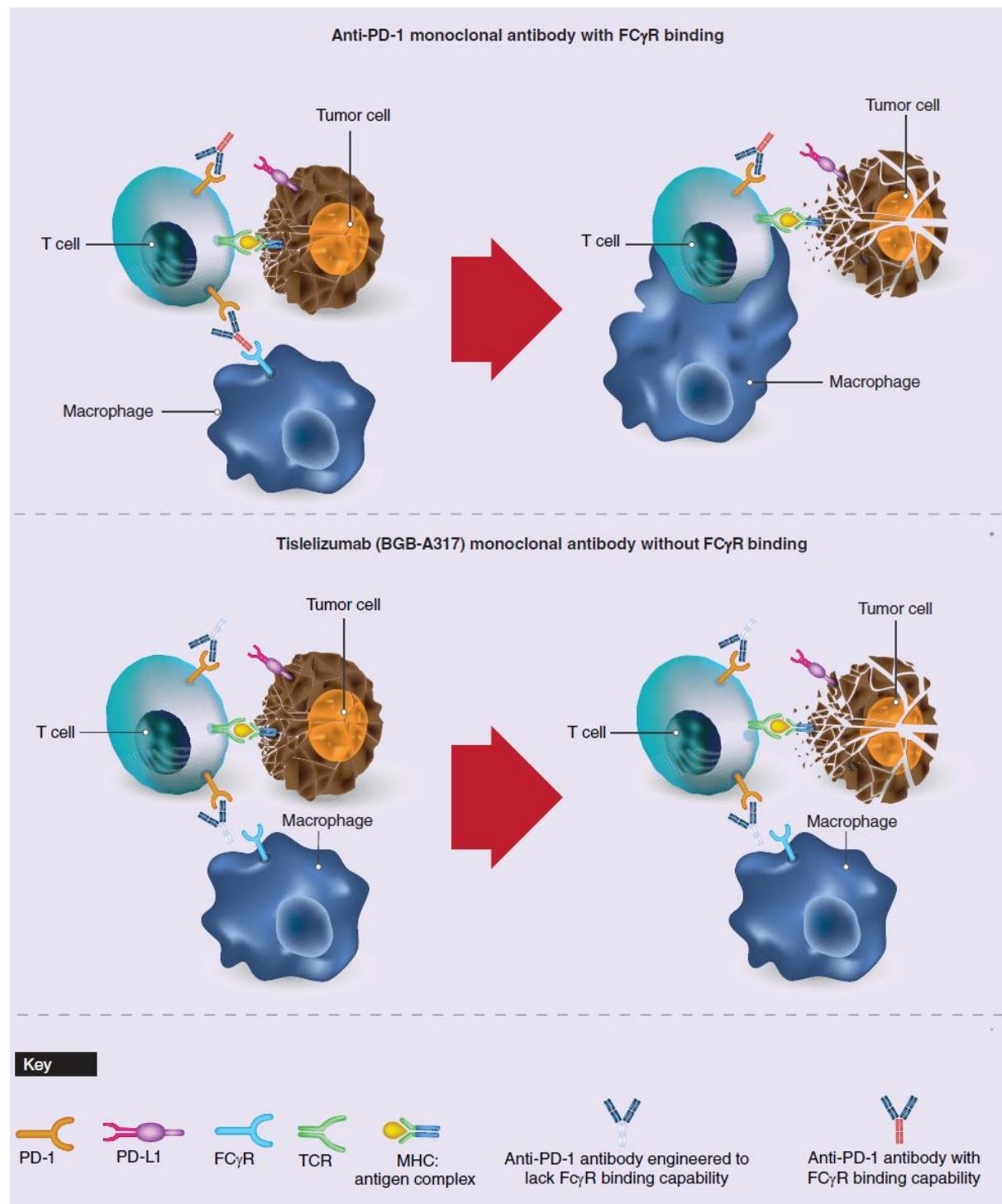
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Als immunonkologische Therapieansätze sind im Anwendungsgebiet des resezierbaren NSCLC für die perioperative Behandlung die ICI Pembrolizumab (23), Durvalumab (24) und Nivolumab (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) (25) zugelassen. In der neoadjuvanten Therapie werden die ICI in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt. Damit stellen ICI eine Behandlungsoption dar, welche bereits Einzug in die Leitlinienempfehlungen erhalten und sich im deutschen Versorgungskontext etabliert hat (2, 26).

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 (27, 28). Dabei zeigen vor allem Fc γ I-Rezeptoren (Fc γ I-R), welche vornehmlich auf der Oberfläche von Makrophagen, dendritischen Zellen und aktivierte Neutrophilen exprimiert werden, mit einer Dissoziationskonstante (K_d) von 1 bis 10 nM eine hohe Bindungsaffinität für Immunglobulin G1 (IgG1)- und IgG4-Antikörper (29). Die meisten PD-1-Inhibitoren gehören zur Gruppe der IgG4-Isotope und lösen daher mit hoher Wahrscheinlichkeit Fc γ I-R-vermittelte Prozesse aus. Praktische 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 (9, 30). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (9, 30).

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 (Abbildung 2-2) (9).

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (31)

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 mit PD-1 über weitere, neuartige, bisher nicht von anderen PD-1-Inhibitoren gebundene PD-1-Epitope erfolgt – u. a. den CC' loop (28). Dem CC' loop wird aufgrund der Möglichkeit zur Konformationsänderung eine essenzielle Bedeutung für die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zugesprochen (32, 33). Weiterführende Ergebnisse zeigen, dass die Bindungsfläche von PD-1/Tislelizumab mehr als 80 % Überlagerung mit der Bindungsfläche 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 (Abbildung 2-3) (28). Die sehr hohe Überlagerung der Bindungsfläche 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 (28).

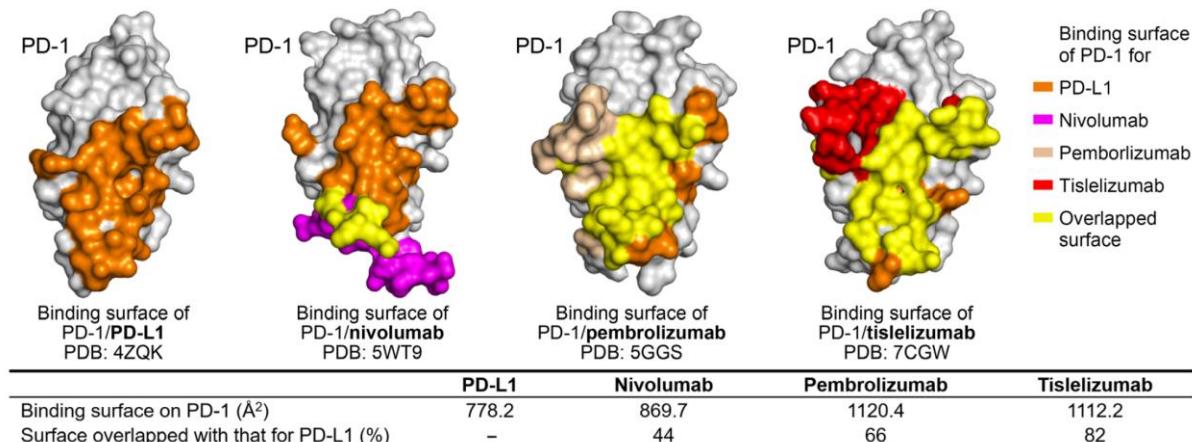


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (28)

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Selektivität und Spezifität von Tislelizumab bilden wahrscheinlich die Grundlage für die in der Phase-III-Studie RATIONALE 315 gezeigte hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil. Die perioperative Behandlung mit Tislelizumab führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Phase. Auch im ereignisfreien Überleben (Event-Free Survival, EFS) zeigt sich ein klinisch relevanter Vorteil für die perioperative Behandlung mit Tislelizumab im Vergleich zu Placebo. Weiterhin konnte das gute Tumoransprechen unter Tislelizumab anhand einer deutlich höheren Rate der Major Pathological Response (MPR) und pathologischen Komplettremissionen (Pathological Complete Response, pCR) gegenüber Placebo gezeigt werden (34, 35). 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 neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC 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
Tislelizumab (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.	Nein	21.08.2025	C

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (36).

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-kleinzeligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tisleizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.	08.07.2024
Tevimbra® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.	25.11.2024
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 kleinzeligen 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 metastasierten Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC).	09.07.2025
Tisleizumab wurde für die Indikationen zum fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC in Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen (37), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (38). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (39, 40). Tisleizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (39-43).

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: Tevima 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzyllig (NSCLC). In Griesinger 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) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
6. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol. 2022;17(3):362-87.
7. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. Cancers (Basel). 2015;7(2):930-49.
8. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.
9. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRIota has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother. 2018;67(7):1079-90.
10. 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.
11. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
12. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
13. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. Annu Rev Immunol. 2021;39:557-81.
14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
15. 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 Immunität?
16. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31-46.
17. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. Mol Cell. 2019;76(3):359-70.
18. 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.
19. Bardhan K, Anagnostou T, Boussioutis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016;7:550.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
24. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
25. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Filmtabletten [Stand: Mai 2025]. 2025.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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).
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2024. Epub 11/25.
35. BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (RATIONALE 315) - Studienbericht (Datenschnitt: 7. März 2025; Datum des Berichts: 3. Juli 2025). 2025.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
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 2.5.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364 final for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2025.
43. 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.