

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra®)

BeiGene Germany GmbH

Modul 2 B und C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.12.2024

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 | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 15 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 17 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 18 |

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 | 14 |
| 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/FcγR-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 zelluläre Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis) |
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| APCs | Antigenpräsentierende Zellen (Antigen-Presenting Cells) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| bzw. | Beziehungsweise |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| et al. | Und andere |
| Fab | Antigenbindendes Fragment (Fragment, Antigen Binding) |
| Fc | Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable) |
| FcγI-R | FcγI-Rezeptoren |
| FcγR | Fcγ-Rezeptoren |
| IARC | Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer) |
| IgG1 | Immunglobulin G1 |
| IgG4 | Immunglobulin G4 |
| K_d | Dissoziationskonstante |
| mg | Milligramm |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex) |
| ml | Milliliter |
| nM | Nanomolar |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) |
| OSCC | Plattenepithelkarzinoms 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 |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SCLC | Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer) |
| 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.

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 indiziert zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) (1).

Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC in Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni[®] zugelassen (2), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni[®] (3). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra[®] (4). Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra[®] in Verkehr gebracht.

Die spezifischen, dem vorliegenden Nutzendossier zugrunde liegenden Anwendungsgebiete lauten wie folgt:

Anwendungsgebiet B

Tislelizumab (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:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder
- ein metastasiertes NSCLC haben (1).

Anwendungsgebiet C

Tislelizumab (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:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder
- ein metastasiertes NSCLC haben (1).

Lungenkarzinom

Lungenkarzinome, auch als Bronchialkarzinome bezeichnet, sind primär in der Lunge entstandene epitheliale Malignome (5) und stellen mit weltweit 1,8 Millionen Todesfällen pro Jahr die häufigste krebsbedingte Todesursache dar (6). Allein in Deutschland starben von 2019 bis 2021 jährlich etwa 45.000 Menschen an dieser Tumorerkrankung (7).

Anhand der Histologie erfolgt eine Unterscheidung in kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige (NSCLC) Lungenkarzinome, wobei 80 % bis 90 % aller Lungenkrebserkrankungen dem NSCLC zuzuordnen sind (8). 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 (9, 10). Analog zu anderen Tumorentitäten wird die Entstehung maligner Lungenkarzinome oftmals durch heterogene molekularebiologische Treibermutationen bedingt, welche für die Diagnostik und Therapie des NSCLC bedeutsam sind (11, 12). 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 (13). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (14, 15).

PD-1/PD-L1-Immunecheckpoint

Zu den wesentlichen Funktionen des menschlichen Immunsystems zählen die Überwachung der Gewebemöostase, die Abwehr von Krankheitserregern sowie die Eliminierung von entarteten Zellen (16, 17). 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 (18). 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 (18).

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 antigen-präsentierenden Zellen (Antigen-Presenting Cells, APCs) und die Bindung dieser an den auf aktivierten T-Zellen exprimierten Oberflächenrezeptor PD-1 werden intrazelluläre Signalkaskaden initiiert. Daraus resultiert eine Herabregulation der T-Zelleffektorfunktion und führt damit zu verminderter Zytokinproduktion und T-Zellproliferation (19).

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 (20). 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 (21, 22). 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 (23-25).

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 (19, 26). 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 (25, 26). 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 (26) (Abbildung 2-1).

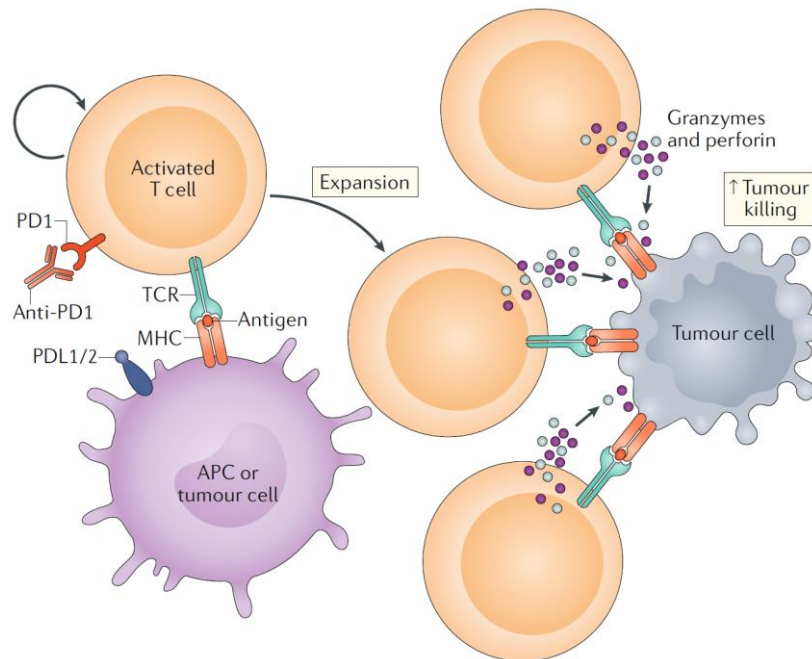


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuncheckpoint-Inhibitor/ Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (26)

Immunonkologische Therapieansätze mit Hilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren stellen im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC eine zusätzliche Behandlungsoption dar, welche bereits seit einigen Jahren Einzug in die Leitlinienempfehlungen gehalten und sich im deutschen Versorgungskontext etabliert hat (5, 9).

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 aktivierten 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. 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 (13, 30). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (13, 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 (13) (Abbildung 2-2).

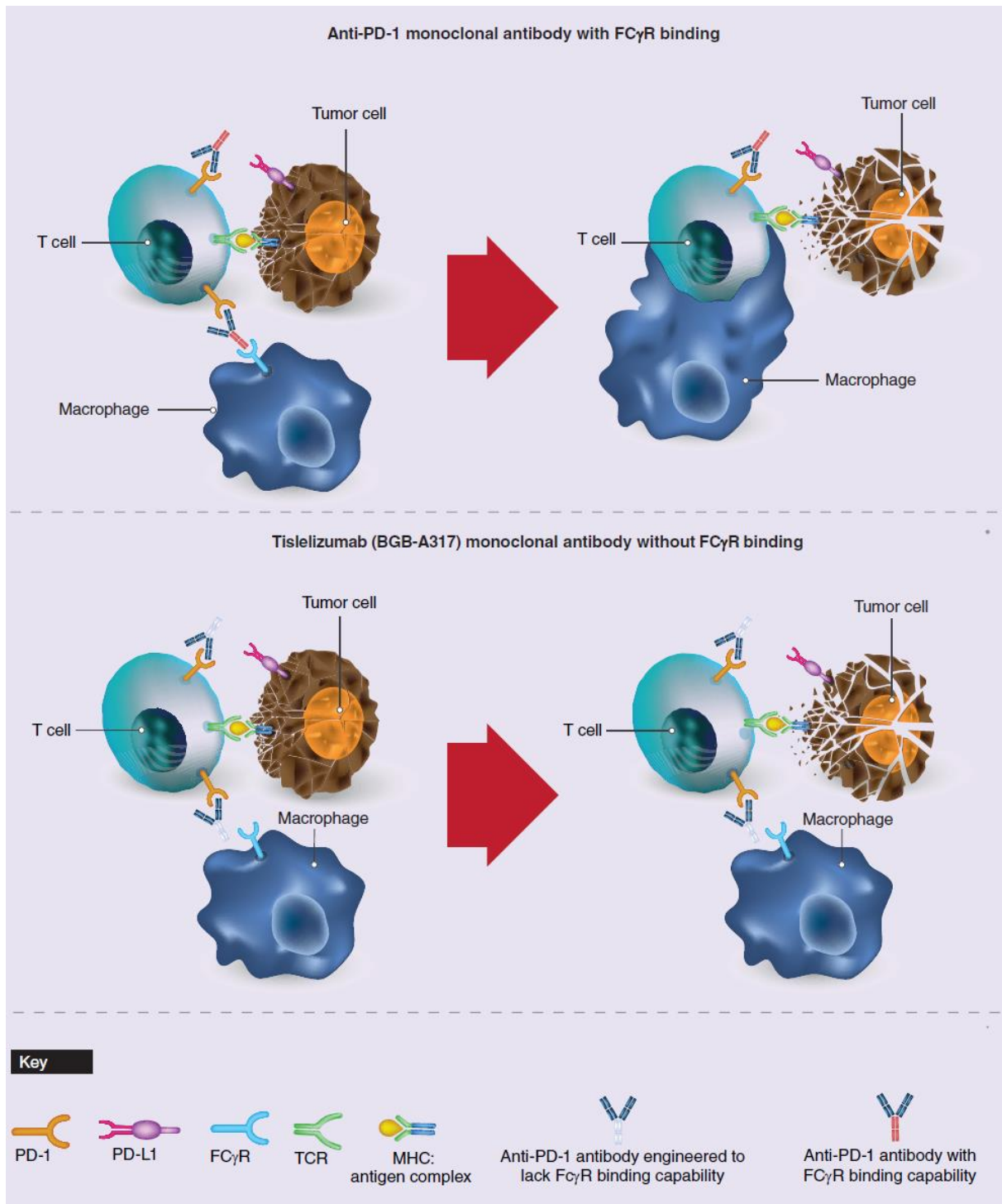


Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fc_γR-vermittelten Phagozytose

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (31)

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 zu 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 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 (28) (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 und eine höhere Halbwertszeit auf (28).

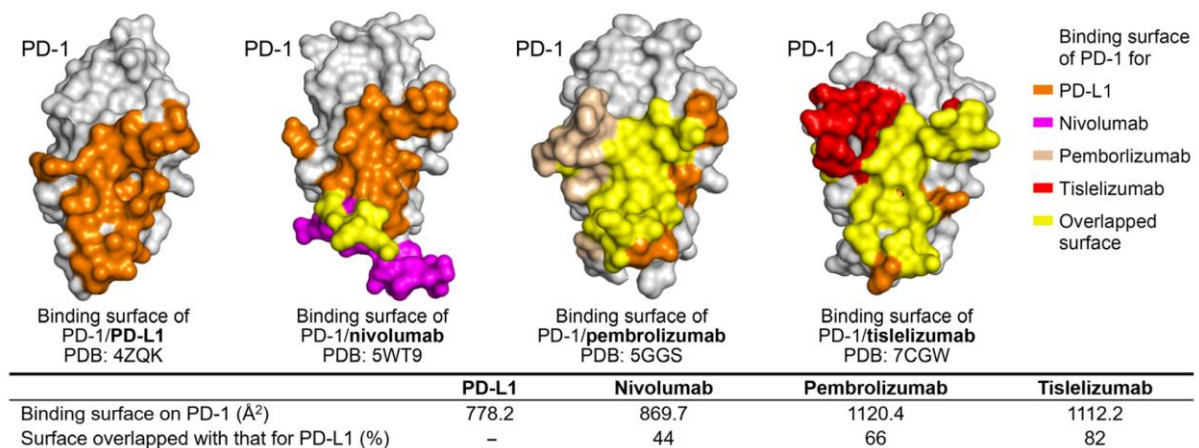


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab

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 den Phase-III-Studien RATIONALE 304 und RATIONALE 307 gezeigte hohe Wirksamkeit und das vorteilhafte Sicherheitsprofil (34, 35). Zudem konnte in der RATIONALE 304 und RATIONALE 307 gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, erhalten bleibt. Somit steht mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab eine neue effektive Therapieoption mit bekanntem, gut handhabbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche Option für die Behandlung des 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 Dokuments 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 |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>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:</p> <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. | Nein | 08.07.2024 | B |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>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:</p> <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. | Nein | 08.07.2024 | C |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC in Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni[®] zugelassen (2), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni[®] (3). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra[®] (4). 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 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Tislelizumab (1) sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (4).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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® 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 HER-2-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 |
| <p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC in Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen (2), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (3). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (4). 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 (4, 36, 37).

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: 21.10.2024).

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. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
6. 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.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0 - März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
10. 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.
11. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):930-49.
12. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
13. 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 Immunol Immunother.* 2018;67(7):1079-90.
14. 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.
15. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.

16. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
17. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:557-81.
18. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
19. Sankawa Y. Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität? *Oncol Res Treat.* 2014;37 Suppl 4:2-5.
20. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
21. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell.* 2019;76(3):359-70.
22. 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.
23. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016;7:550.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
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. FcγR-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. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(9):1512-22.

35. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):709-17.
36. 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.
37. 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.