

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 2 E

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	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	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

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....	12
Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Å ²	Quadrat Ångström
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal Squamous Cell Carcinoma), amerikanisch-englische Variante
et al.	Und andere
EU	Europäische Union
Fab	Antigenbindendes Fragment (Fragment, Antigen Binding)
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
FcγI-R	FcγI-Rezeptoren
FcγR	Fcγ-Rezeptoren
G	Magen (Gastric)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
IgG1	Immunglobulin G1
IgG4	Immunglobulin G4
K_d	Dissoziationskonstante
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
nM	Nanomolar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma), britisch-englische Variante
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDB	Protein Data Bank
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
TAP	Tumor Area Positivity
TCR	T-Zellrezeptor (T Cell Receptor)
TME	Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment)
TPS	Tumor Proportion Score
u. a.	Unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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®) wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen, angewendet (1).

Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom bezeichnet einen malignen Tumor der Speiseröhrenschleimhaut, bei dem starke regionale und geschlechtsspezifische Unterschiede zu verzeichnen sind. Während etwa 75 % der weltweiten Neuerkrankungen und Todesfälle auf Asien entfallen, ist das Ösophaguskarzinom in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) eine seltene Erkrankung (2). Männer erkranken etwa dreimal häufiger als Frauen (3). Die häufigsten histologischen Formen beim Ösophaguskarzinom sind das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom (4-6). Das Plattenepithelkarzinom ist mit über 85 % bis 90 % immer noch die weltweit häufigste Form des Ösophaguskarzinoms und tritt vornehmlich im asiatischen Raum auf (7-10). Auch wenn das Ösophaguskarzinom in Deutschland nur selten vorkommt, stellt es aufgrund der hohen Sterblichkeit und der schlechten Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose eine schwerwiegende Erkrankung dar (3, 11-13). In Deutschland werden etwa zwei Drittel der Patienten in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium III/IV) diagnostiziert (3). Damit gehört das Ösophaguskarzinom mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 24 % für Frauen bzw. 25 % für Männer zu den Krebserkrankungen mit ungünstigen Überlebensaussichten (3). Im Stadium IV sinkt das 5-Jahres-Überleben auf 2 % bis 3 % (14).

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 (15). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (16, 17).

PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint

Zu den wesentlichen Funktionen des menschlichen Immunsystems zählen die Überwachung der Gewebekomposition, die Abwehr von Krankheitserregern sowie die Eliminierung von entarteten Zellen (18, 19). 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 (20). 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 (20).

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 (21).

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 (22). 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 (23, 24). 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 (25-27).

Immunecheckpoint-Inhibitoren

Anti-PD-1-Antikörper, zu denen auch Tislelizumab zählt, werden als Immunecheckpoint-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 (21, 28). 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 (27, 28). Folglich binden mehr T-Zellen über ihre T-Zell-Rezeptoren an die von Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC)-Molekülen auf Tumorzellen präsentierte Tumorantigene, was zu einer Freisetzung zytolytischer Mediatoren wie z. B. Perforinen und Granzymen und letztlich zur Eliminierung der Tumorzellen führt (28) (Abbildung 2-1).

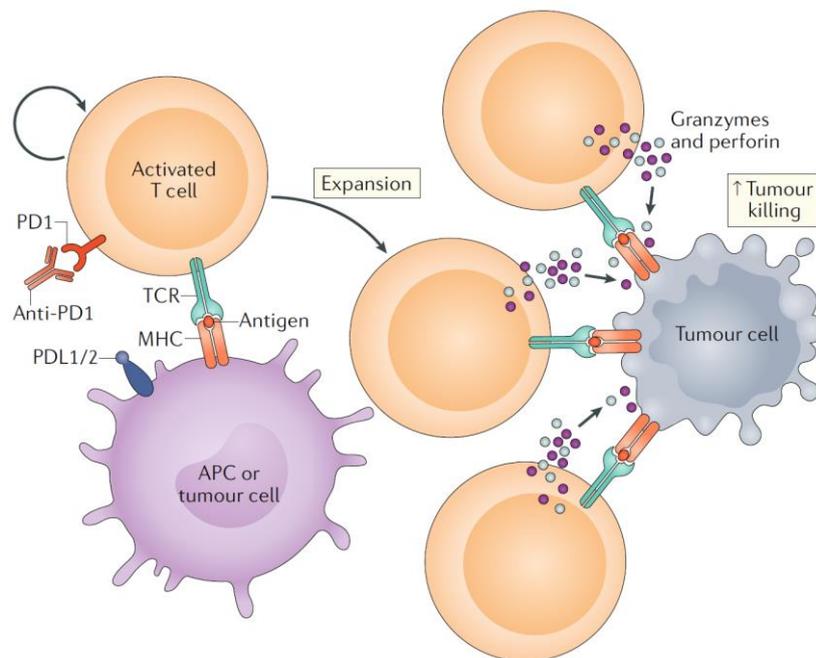


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuneckpoint-Inhibitor/Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (28)

Immunonkologische Kombinationstherapieansätze von Immuncheckpoint-Inhibitoren zusammen mit Chemotherapie werden bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als Erstlinienbehandlung bereits durchgeführt und sind Bestandteil deutscher und internationaler Leitlinienempfehlungen (5, 6, 29, 30). Hierbei werden der Combined Positive Score (CPS) und der Tumor Proportion Score (TPS) zur Auswahl der Behandlungsstrategie herangezogen. Patienten mit $\text{CPS} \geq 10$ oder $\text{TPS} \geq 1\%$ sollen mittels Kombinationstherapie aus Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab: $\text{CPS} \geq 10$, Nivolumab: $\text{TPS} \geq 1\%$) behandelt werden. Alternativ können Patienten mit $\text{TPS} \geq 1\%$ mit einer kombinierten Immuntherapie aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt werden (5, 6, 29). Seit 2021 ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom mit einem $\text{CPS} \geq 10$ innerhalb der Europäischen Union (EU) zugelassen (31). Die EU-weite Zulassung von Nivolumab als kombinierte Erstlinienbehandlung zusammen mit einer Chemotherapie oder Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit $\text{TPS} \geq 1\%$ erfolgte 2022 (32, 33). Auch in der Leitlinie der USA wird eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus empfohlen (30).

Tislelizumab hat 2023 bereits eine EU-weite Zulassung zum Einsatz als Monotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie erhalten (34) und wird seit September 2024 in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) zur Zweitlinienbehandlung empfohlen (5).

Damit stellt die Behandlung des Ösophaguskarzinoms mithilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren einen etablierten Therapieansatz im deutschen Versorgungsalltag dar.

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

Die pharmakodynamische Wirkung antikörperbasierter Arzneimittel erfolgt in erster Linie über die spezifische Bindung der variablen Region des Antikörpers (antigenbindendes Fragment (Fragment, Antigen Binding, Fab-Fragment)) an das Antigen. Zudem können mittels der konstanten Region der schweren Antikörperketten (kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable, Fc-Fragment)) sekundäre pharmakodynamische Prozesse initialisiert werden. Insbesondere an der Oberfläche diverser Immunzellen exprimierte Fc γ -Rezeptoren (Fc γ R) sind in der Lage an das Fc-Fragment des Antikörpers zu binden und damit die Antitumoraktivität von Anti-PD-1-Antikörpern zu beeinträchtigen. In Abhängigkeit ihrer Struktur und Funktion werden Fc γ R in drei Kategorien eingeteilt (35, 36). 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 (37). 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 (15, 38). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (15, 38).

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 (15) (Abbildung 2-2).

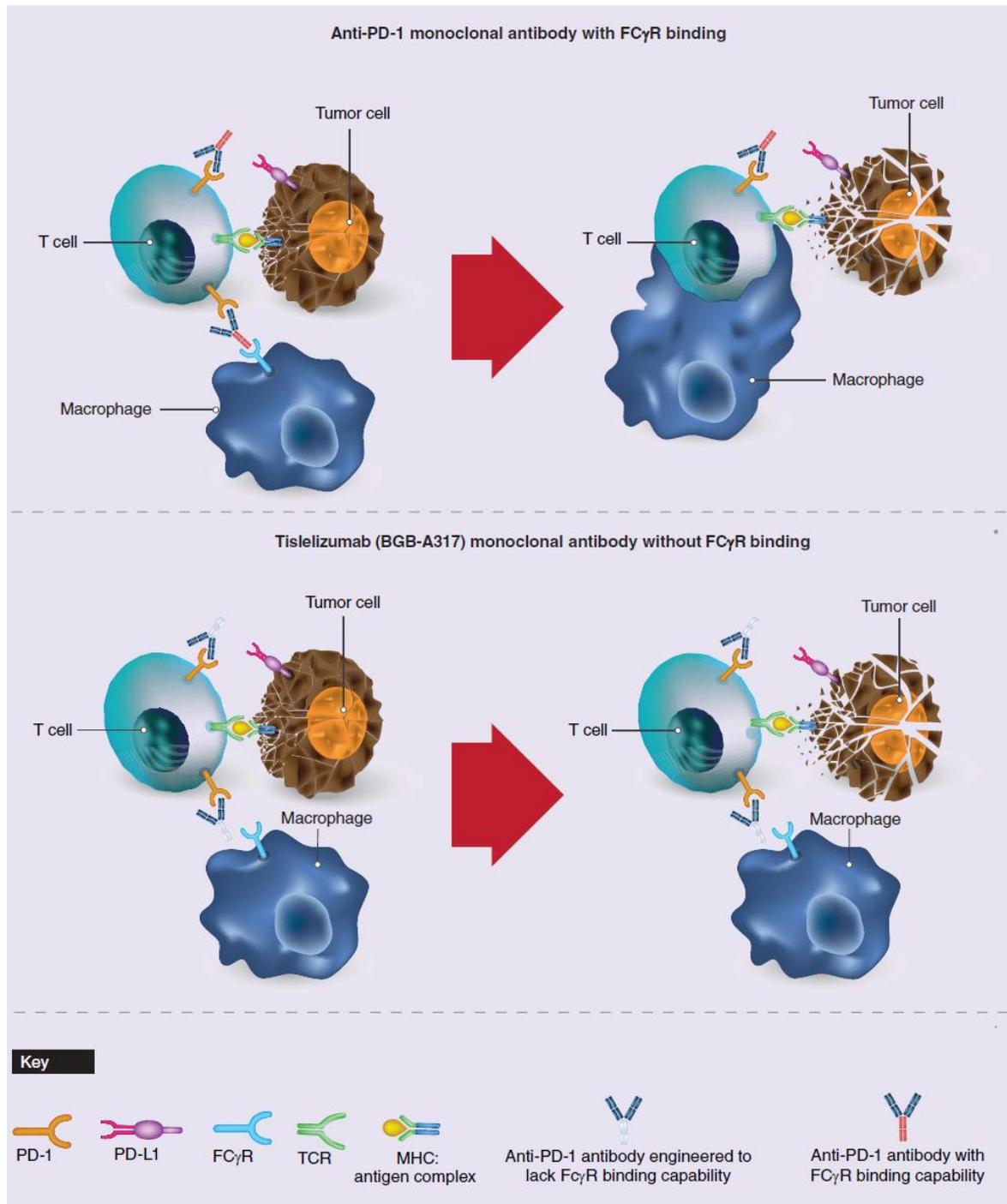


Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fc_γR-vermittelten Phagozytose

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (39)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auch strukturbiologisch unterscheidet sich Tislelizumab von anderen Anti-PD-1-Antikörpern. Eine vergleichende Strukturbiologie-Analyse der unterschiedlichen Anti-PD-1-Antikörper zeigt, dass die Interaktion von Tislelizumab zu PD-1 über weitere, neuartige, bisher nicht von anderen PD-1-Inhibitoren gebundene PD-1-Epitope erfolgt – u. a. den CC' loop (36). Dem CC' loop wird aufgrund der Möglichkeit zur Konformationsänderung eine essenzielle Bedeutung für die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zugesprochen (40, 41). 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 (36) (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 (36).

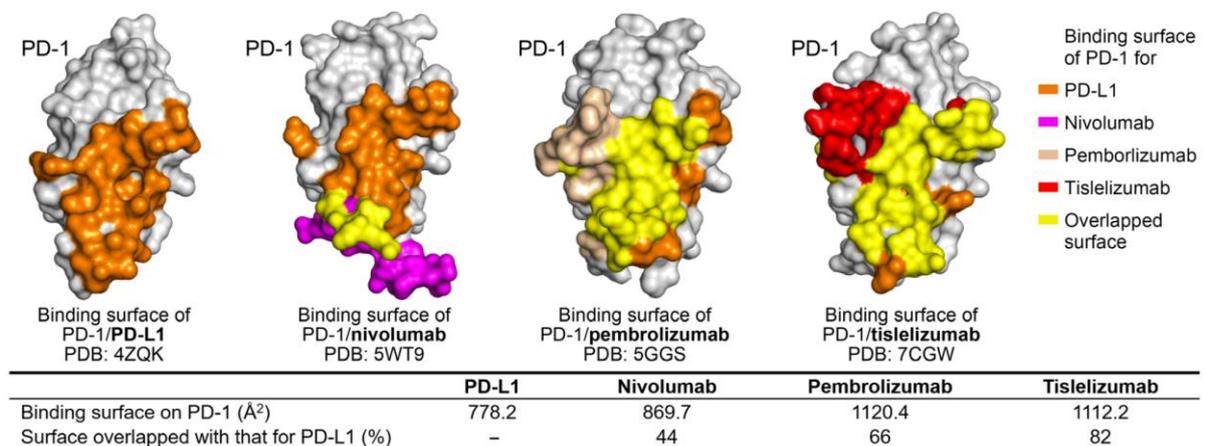


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (36)

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 306 gezeigte hohe Wirksamkeit und das vorteilhafte Sicherheitsprofil. Zudem konnte in der RATIONALE 306 gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten, die mit Tislelizumab + Chemotherapie behandelt wurden, gegenüber den Patienten in der Gruppe Placebo + Chemotherapie signifikant erhöht waren. Die Behandlung mit Tislelizumab + Chemotherapie zeigte zudem eine erhöhte objektive Ansprechrates sowie eine erhöhte Dauer des Ansprechens als die Behandlung mit Placebo + Chemotherapie (42). 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 nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus 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
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.	Nein	25.11.2024	E
<p>Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet.</p> <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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 (43).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<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. 	08.07.2024
<p>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.</p>	08.07.2024
<p>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.</p>	25.11.2024
<p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC in Tabelle 2-4 am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen (44), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (45). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (46). Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht.</p> <p>Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet.</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 (43, 46, 47).

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). Eben 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. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Fact Sheet Oesophagus. 2024.
3. 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.
4. Li J, Xu J, Zheng Y, Gao Y, He S, Li H, et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2021;33(5):535-47.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
7. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Gastroenterology. 2018;154(2):360-73.
8. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. Am J Gastroenterol. 2017;112(8):1247-55.
9. Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Safiri S, Sepanlou SG, Fitzmaurice C, Ikuta KS, et al. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020;5(6):582-97.
10. Wang QL, Xie SH, Wahlin K, Lagergren J. Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. Clin Epidemiol. 2018;10:717-28.
11. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg. 2018;41(3):210-5.
12. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. Clin J Gastroenterol. 2020;13(6):1010-21.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Fact Sheet Germany. 2024.
14. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2021.
15. 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.
16. 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.
17. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
18. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
19. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:557-81.
20. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
21. Sankawa Y. Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität? *Oncol Res Treat.* 2014;37 Suppl 4:2-5.
22. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
23. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell.* 2019;76(3):359-70.
24. 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.
25. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016;7:550.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - Version 4.2024 - July 30, 2024. 2024.
31. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Keytruda - Pembrolizumab - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097 - 20 May 2021 - EMA/331504/2021 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2021.
32. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107 - 24 February 2022 - EMA/155595/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Yervoy and OPDIVO - Ipilimumab and Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113 - 24 February 2022 - EMA/155438/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.
34. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Tevimbra - Tislelizumab - Procedure No. EMEA/H/C/005919/0000 - 20 July 2023 - EMA/CHMP/359838/2023 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2023.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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).
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):483-95.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.