

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 2 F

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	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	16

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/FcγR-vermittelten Phagozytose....	11
Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen 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
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
bzw.	Beziehungsweise
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
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
inkl.	Inklusive
<i>K_d</i>	Dissoziationskonstante
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
nM	Nanomolar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDB	Protein Data Bank
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
TAP	Tumor Area Positivity
TCR	T-Zellrezeptor (T Cell Receptor)
TME	Tumormikroumgebung (Tumor Microenvironment)
u. a.	Unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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®) 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 (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen (1).

Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom

Die Bezeichnung Magenkarzinom umfasst bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens. Auch das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) wird bei der Klassifikation mit einbezogen (2). Gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition, ICD-10) werden die malignen Erkrankungen des Magens sowie die Kardiakarzinome des GEJ dem ICD-10-Code C16 zugeordnet. In Deutschland lag in den Jahren 2019 bis 2020 der Anteil der Kardiakarzinome (ICD-10 C16.0) bei 19 % bei den Frauen und 40 % bei den Männern. Die Nicht-Kardiakarzinome, unter denen die weiteren Tumorlokalisationen im Magen zusammengefasst sind (ICD-10 C16.1 bis C16.9), kommen entsprechend bei 81 % der Frauen und 60 % der Männer vor (3). Weltweit ist das Adenokarzinom mit etwa 90 % der histologisch überwiegende Subtyp bei bösartigen Neoplasien des Magens (4).

In Deutschland lag die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für das Magenkarzinom (ICD-10 C16) bei 13,8 pro 100.000 Personen bei den Männern und 6,7 pro 100.000 Personen bei den Frauen im Jahr 2020. Magenkarzinome gehören in Deutschland zu den häufigsten tödlich verlaufenden, malignen Erkrankungen und stellen die sechst- bzw. siebthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern bzw. Frauen dar (5). Die klinische Diagnose beim Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom erfolgt häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, da das Frühstadium in der Regel symptomlos verläuft (6). Dies geht mit einer ungünstigen Prognose einher, wobei die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Frauen 37 % und für Männern 33 % beträgt (5).

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 (7). Damit wirkt Tislelizumab, als Anti-PD-1-Antikörper, der tumorinduzierten Hemmung der T-Zellaktivität entgegen und vermittelt eine Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort (8, 9).

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 (10, 11). 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 (12). 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 (12).

Unter physiologischen Bedingungen kommt bei der negativen Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren dem Immunecheckpoint-Molekül PD-1 eine zentrale Rolle zu. Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 auf der Oberfläche von antigen-präsentierenden 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 (13).

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 (14). 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 (14). 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 (15-17).

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 (13, 18). 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 (17, 18). 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 (18) (Abbildung 2-1).

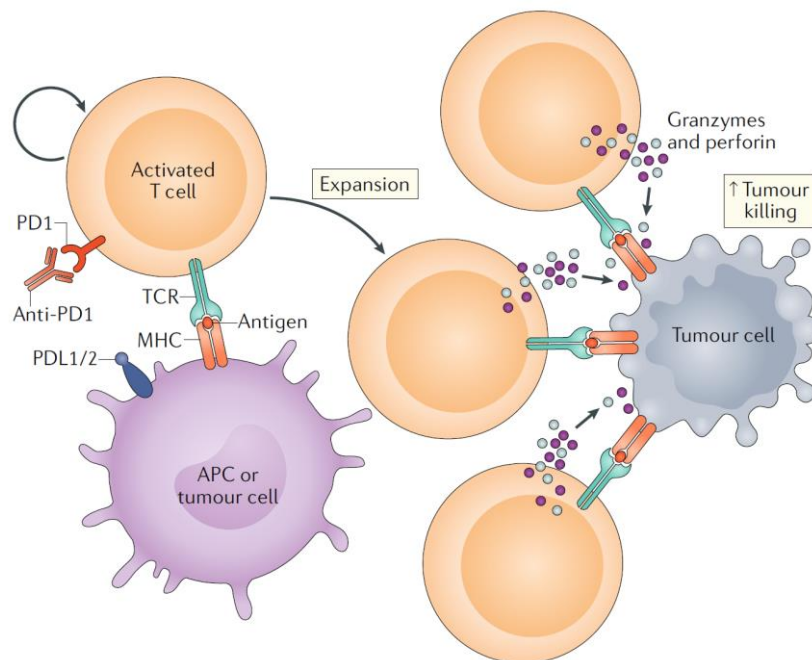


Abbildung 2-1: Regulation der Antitumoraktivität durch den Immuneckpoint-Inhibitor/Anti-PD-1-Antikörper

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (18)

Immunonkologische Therapieansätze mit Hilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren kommen im Anwendungsgebiet des HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ als Erstlinientherapie in Form von Nivolumab und Pembrolizumab jeweils in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zum Einsatz. Beide sind Bestandteil internationaler sowie deutscher Leitlinienempfehlungen (2, 4, 19). Nivolumab ist seit 2021 in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung des HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens, des GEJ oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, die einen PD-L1-Tumorstatus von Combined Positive Score (CPS) ≥ 5 aufweisen (20). Der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab erhielt im November 2023 auf Basis der Phase-III-Studie KEYNOTE-859 eine Zulassung in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder GEJ bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren (21). Aufgrund der Aktualität der Zulassungen von Nivolumab und Pembrolizumab gibt es in der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie noch keine allgemeine Empfehlung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, da diese zum Stand der Leitlinie im August 2019 im Anwendungsgebiet noch nicht zugelassen waren. Insgesamt stellt die Behandlung des Magenkarzinoms oder des GEJ-Karzinoms 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 (22, 23). 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 Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper (24). 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 (7, 25). Somit wirkt dieser Prozess der Antitumoraktivität entgegen und wird als möglicher Mechanismus für eine Resistenz gegenüber einer Anti-PD-1-Antikörpertherapie beschrieben (7, 25).

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 (7) (Abbildung 2-2).

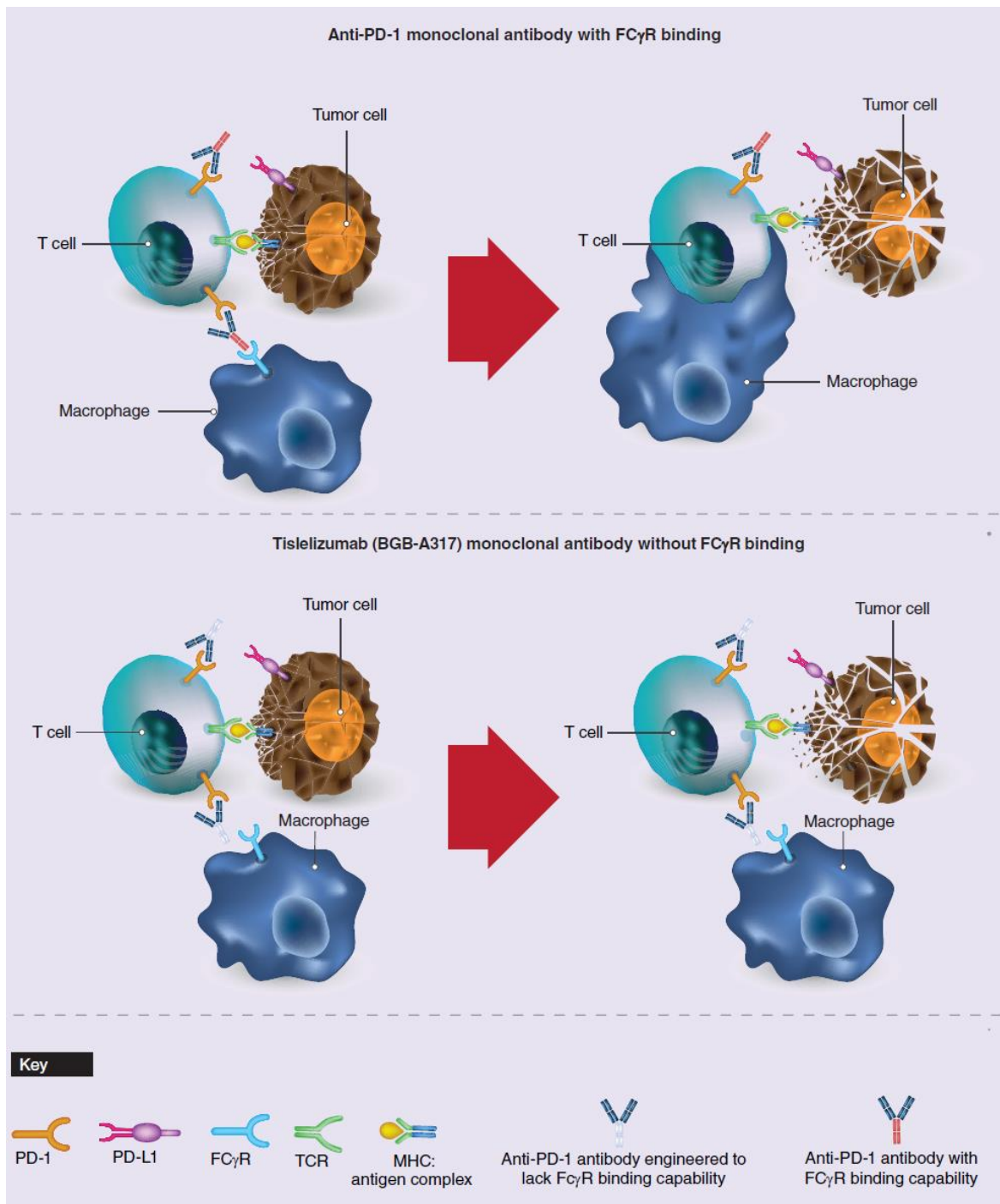


Abbildung 2-2: Mechanismus der Anti-PD-1-Antikörper/Fc γ R-vermittelten Phagozytose

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (26)

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 (23). Dem CC' loop wird aufgrund der Möglichkeit zur Konformationsänderung eine essenzielle Bedeutung für die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zugesprochen (27, 28). 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 (23) (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 (23).

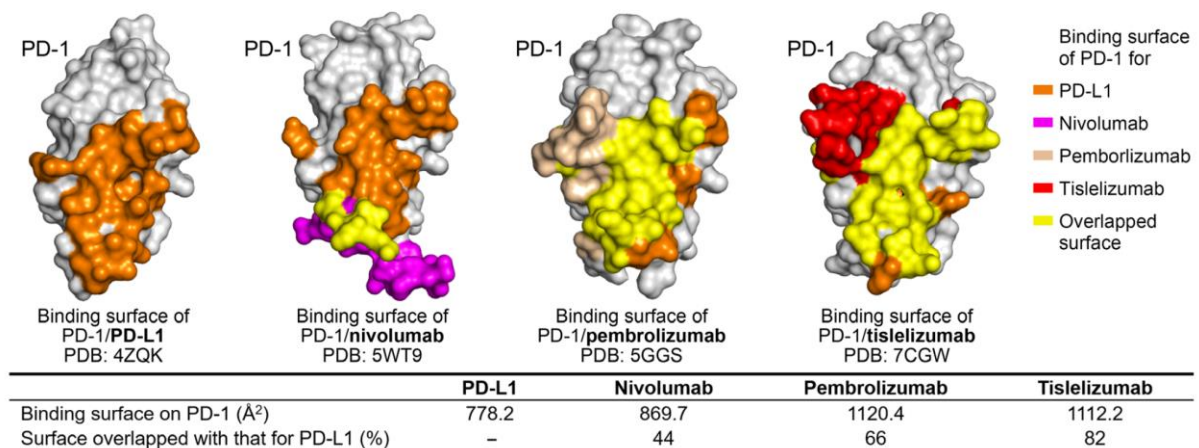


Abbildung 2-3: Vergleich der Bindungsoberflächen von PD-L1, Nivolumab, Pembrolizumab, und Tislelizumab

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (23)

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 305 gezeigte hohe Wirksamkeit und das vorteilhafte Sicherheitsprofil (29). Zudem konnte in der RATIONALE 305 gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, erhalten bleibt (30). 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 HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) 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 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 ≥ 5 % aufweisen.	Nein	25.11.2024	F
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 (31).

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 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.</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 (32), aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni® (33). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra® (34). 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 (31, 34, 35).

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (Stand: März 2024). 2024.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Magenkrebs (Magenkarzinom): ICD-10 C16.: 2023. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html, Accessed: 21.10.2024].
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
5. 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). 2023.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0 - 2019, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2019.
7. 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.
8. 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.
9. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
10. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
11. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:557-81.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
13. Sankawa Y. [The immune system - how does anti-tumor immunity arise ?]. *Oncology research and treatment*. 2014;37 Suppl 4:2-5. Epub 2014/10/11. Das Immunsystem-- wie entsteht antitumorale Immunität?

14. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
15. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016;7:550.
16. 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.
17. 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.
18. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature reviews Immunology.* 2020;20(11):651-68. Epub 2020/05/21.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer (Stand: August 2024). 2024.
20. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Opdivo (INN: Nivolumab). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021.
21. European Medicines Agency (EMA). Keytruda Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2023.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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).
26. 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.
27. Kundapura SV, Ramagopal UA. The CC' loop of IgV domains of the immune checkpoint receptors, plays a key role in receptor:ligand affinity modulation. *Scientific reports.* 2019;9(1):19191. Epub 2019/12/18.
28. Zak KM, Kitel R, Przetocka S, Golik P, Guzik K, Musielak B, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. *Structure (London, England : 1993).* 2015;23(12):2341-8. Epub 2015/11/26.
29. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Taberner J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024;385:e078876.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Moehler MH, Kato K, Arkenau H-T, Oh D-Y, Tabernero J, Cruz-Correa M, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4_suppl):286-.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.