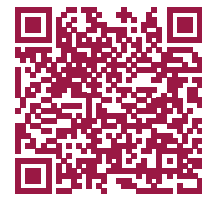


Tevimba® bei r/m NPC 1L

TEVIMBRA
(tislelizumab)

Indikation

Tevimba® (Tislelizumab) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC.¹



RATIONALE-309

Studiendesign RATIONALE-309²

Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-3-Studie | NCT03924986
Erstlinientherapie bei Patient:innen mit rezidivierendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (r/m NPC) | N = 263

Einschlusskriterien

- 18–75 Jahre
- Histologisch oder zytologisch bestätigtes r/m NPC
- Unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel
- Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1
- ECOG PS ≤ 1
- Lebenserwartung ≥ 12 Wochen
- Adäquate Organfunktion
- Keine vorherige systemische Therapie*
- Frisches oder archiviertes Gewebe zur Biomarker-Analyse

R
1:1

Induktionsphase q3w 4–6 Zyklen

**Tislelizumab 200 mg i.v.
+ Gemcitabin 1g/m²
+ Cisplatin 80 mg/m²
(n = 131)****

**Placebo
+ Gemcitabin 1g/m²
+ Cisplatin 80 mg/m²
(n = 132)****

Erhaltungsphase q3w

**Tislelizumab
200 mg**

Nach Pro-
gress: Optio-
nales Cross-
Over in den
Tislelizumab-
Arm

Bei Krankheits- progress

Behandlung bis
Fortschreiten
der Erkrankung,
inakzeptable
Toxizität oder
Widerruf der
Einwilligung nach
Aufklärung

Follow-up

Stratifizierungsfaktoren: Geschlecht (männlich vs. weiblich), Lebermetastasen (ja vs. nein)

Modifiziert nach [2].

Primärer Endpunkt:

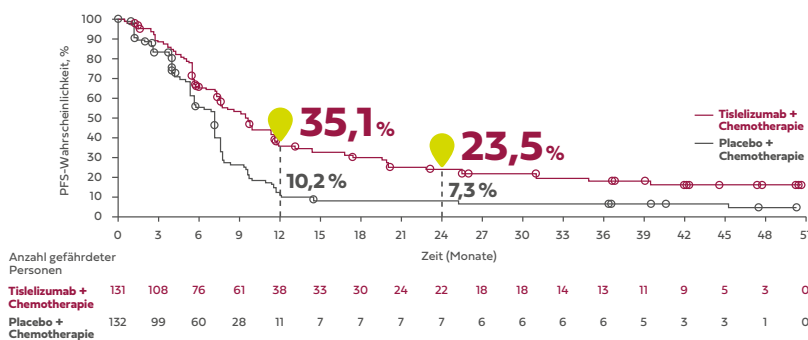
PFS (IRC-assessed)

Sekundäre Endpunkte:

ORR (IRC-assessed) | DoR | OS | PFS (INV-assessed) | PFS2 | Sicherheit | HRQoL

Wirksamkeit

PFS in der ITT-Population³

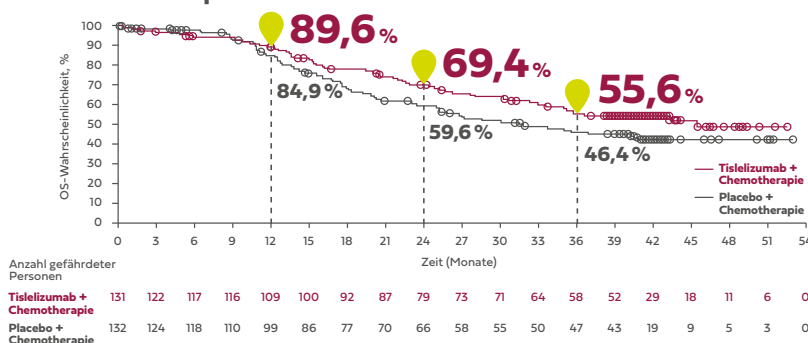


Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 131)	Placebo + Chemotherapie (n = 132)
Ereignisse, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
Medianes PFS, Monate (95 % CI)	9,6 (7,6–11,6)	7,4 (5,6–7,6)
HR (95 % CI) 0,53 (0,39–0,71)		

Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

OS in der ITT-Population³



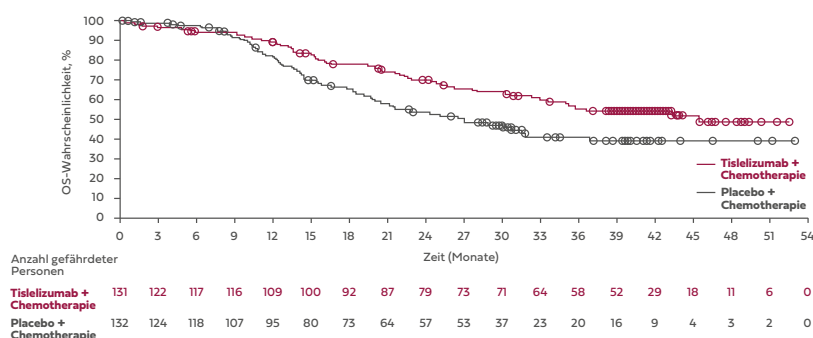
Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Cross-Over-bereinigtes OS ↻

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 131)	Placebo + Chemotherapie (n = 132)
Ereignisse, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Medianes OS, Monate (95 % CI)	45,3 (33,4–NE)	31,8 (25,0–NE)
HR (95 % CI) 0,73 (0,51–1,05)		

Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Cross-Over-bereinigtes OS*** in der ITT-Population³



Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 131)	Placebo + Chemotherapie*** (n = 132)
Ereignisse, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Medianes OS, Monate (95 % CI)	45,3 (33,4–NE)	27,0 (20,0–36,8)
HR (95 % CI) 0,62 (0,40–0,97)		

Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Sicherheit

Häufigste TEAE^{2,3}

TEAE, n (%) ³	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 133)	Placebo + Chemotherapie (n = 130)
Patient:innen mit mindestens einem TEAE	133 (100,0)	129 (99,2)
TEAE Grad ≥ 3	113 (85,0)	111 (85,4)
Schwere TEAE	47 (35,3)	46 (35,4)
Schwere TEAE Grad ≥ 3	40 (30,1)	37 (28,5)
TEAE, die zum Tod führten	6 (4,5)	2 (1,5)
TEAE, die zum Therapieabbruch führten [#]	22 (16,5)	14 (10,8)
Abbruch der Tislelizumab-/Placebo-Therapie	12 (9,0)	6 (4,6)
TEAE, die zur Dosisanpassung führten ^{###}	97 (72,9)	93 (71,5)
Anpassung der Tislelizumab-/Placebo-Dosierung ^{##}	66 (49,6)	53 (40,8)

Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 08.12.2023.

Häufigste TEAE (Auswahl), n (%) ²	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Patient:innen mit mindestens einem TEAE, n (%)	131 (100,0)	106 (80,9)	131 (99,2)	108 (81,8)
Anämie	115 (87,8)	39 (29,8)	118 (89,4)	36 (27,3)
Erniedrigte Leukozytenanzahl	81 (61,8)	41 (31,3)	81 (61,4)	49 (37,1)
Erniedrigte Neutrophilenanzahl	79 (60,3)	36 (27,5)	75 (56,8)	46 (34,8)
Nausea	75 (57,3)	0 (0,0)	93 (70,5)	2 (1,5)
Erniedrigte Thrombozytenanzahl	70 (53,4)	27 (20,6)	77 (58,3)	34 (25,8)
Verminderter Appetit	62 (47,3)	1 (0,8)	65 (49,2)	2 (1,5)
Erbrechen	51 (38,9)	1 (0,8)	68 (51,5)	2 (1,5)
Verstopfung	45 (34,4)	0 (0,0)	60 (45,5)	0 (0,0)
Leukopenie	44 (33,6)	27 (20,6)	47 (35,6)	21 (15,9)
Neutropenie	44 (33,6)	28 (21,4)	40 (30,3)	25 (18,9)

Modifiziert nach [2]. Data Cut-Off 26.03.2021.

Tevimbra® – eine gute RATIONALE (309) bei r/m NPC 1L:

- Klinisch relevante Überlegenheit des PFS** mit Tislelizumab + Chemotherapie (mPFS 9,6 Monate) vs. Placebo + Chemotherapie (mPFS 7,4 Monate; HR 0,53; 95 % CI 0,39–0,71)³
- PFS2-Vorteil** mit Tislelizumab + Chemotherapie (mPFS2 45,3 Monate) vs. Placebo + Chemotherapie (mPFS2 20,5 Monate; HR 0,51; 95 % CI 0,34–0,75): über die Erstlinien-Therapie hinaus anhaltender Nutzen bietet einen besonderen klinischen Vorteil³
- OS-Vorteil** mit Tislelizumab + Chemotherapie (mOS 45,3 Monate) vs. Placebo + Chemotherapie (mOS 31,8 Monate; HR 0,73; 95 % CI 0,51–1,05) trotz hoher Cross-Over-Rate (52,3 %) aus dem Placebo-Arm (Cross-Over-bereinigte HR: 0,62; 95 % CI 0,40–0,97)³
- Tolerierbares Sicherheitsprofil** ohne neue Sicherheitssignale im Langzeit-Follow up^{2,3}

Referenzen

1. Gültige Fachinformation TEVIMBRA®. 2. Yang Y et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell 2023; 41: 1061–1072. + Suppl. RATIONALE-309 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-3-Studie mit Vergleich von Tislelizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie (N = 263). Arm A (Tislelizumab + Chemotherapie, n = 131) und Arm B (Placebo + Chemotherapie, n = 132). 3. Fang W et al. Oral Presentation at ESMO-Asia 2024, #4030.

* Patient:innen mit vorheriger neoadjuvanter oder adjuvanter Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapie mit kurativer Absicht bei nicht metastasierter Erkrankung mussten vor der Randomisierung ein therapiefreies Intervall von ≥ 6 Monaten vom Zeitpunkt der letzten Dosis aufweisen. Patient:innen mit vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie für < 4 Zyklen waren zugelassen.

** Die Patient:innen erhielten Tislelizumab oder Placebo an Tag 1, Gemcitabin an Tag 1 und Tag 8 und Cisplatin an Tag 1 des Zyklus.

*** Anpassung der Analyse mittels Two-stage Model, um die Ergebnisse vom Cross-Over-Effekt zu bereinigen.

Therapieabbruch umfasst den Abbruch der Therapie mit Tislelizumab oder Placebo, Cisplatin und Gemcitabin aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Dosisanpassung von Tislelizumab/Placebo umfasst die Verzögerung und/oder Unterbrechung der Therapie und die Reduzierung der Infusionsrate für Tislelizumab/Placebo.

Dosisanpassung von Gemcitabin/Cisplatin umfasst die Reduktion, Unterbrechung und/oder Verzögerung der Therapie und die Reduzierung der Infusionsrate für Gemcitabin/Cisplatin.

1L = 1st Line (Erstlinie) | CI = Confidence Interval (Konfidenzintervall) | DoR = Duration of Response (Ansprechdauer) | ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | HR = Hazard Ratio | HRQoL = Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität) | IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Review-Komitee) | ITT = Intent To Treat | i.v. = intravenös | NPC = Nasopharyngeal Cancer (Nasopharynxkarzinom) | ORR = Overall Response Rate (Gesamtansprechrate) | (m)OS = (median) Overall Survival ((mediane) Gesamtüberleben) | PD-L1 = Programmed cell Death Ligand 1 | (m)PFS = (median) Progression-Free Survival ((mediane) progressionsfreies Überleben) | (m)PFS2 = (median) Progression-Free Survival after next line of treatment ((mediane) progressionsfreies Überleben nach der nächsten Therapielinie) | q3w = alle drei Wochen | R = Randomisiert | RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Evaluation des Ansprechens bei soliden Tumoren) | r/m = rezidivierend/metastasiert | TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)

Pflichttext/Fachkurzinformation

TEVIMBRA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Wirkstoff:** Tislelizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit 10ml enthält 100mg Tislelizumab. **Sonstige Bestandteile:** Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer, NSCLC*): Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei Erwachsenen, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder ein metastasiertes NSCLC haben. Tevimbra in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, die ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder ein metastasiertes NSCLC haben. Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei Erwachsenen. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben. Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer, SCLC*): Tevimbra in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC*) bei Erwachsenen. Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*Gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ*): Tevimbra in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei Erwachsenen, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (*Tumour Area Positivity*) von $\geq 5\%$ aufweisen. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (*Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*): Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei Erwachsenen, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen. Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen. Nasopharynxkarzinom (*Nasopharyngeal Carcinoma, NPC*): Tevimbra in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Tislelizumab-Monotherapie: *sehr häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Ausschlag, Pruritus, Ermüdung/Fatigue, Fieber, verringerter Appetit, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie, Neutropenie, Lymphopenie, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypertonie, Dyspnoe, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Arthralgie, Myalgie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Kreatinin im Blut erhöht, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. *Gelegentlich:* Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus, Uveitis, Myokarditis, Perikarditis, Pankreatitis, Kolitis, Vitiligo, Erythema Multiforme, Myositis, Arthritis, Nephritis. *Selten:* Guillain-Barré-Syndrom, Zöliakie, Stevens-Johnson-Syndrom, nicht-infektiöse Zystitis. *Häufigkeit nicht bekannt:* Hämophagozytische Lymphohistiozytose, toxische epidermale Nekrolyse. Tislelizumab plus Chemotherapie: *sehr häufig:* Pneumonie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Hypothyreose, Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Fieber, verringerter Appetit, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Myokarditis, Hypertonie, Dyspnoe, Pneumonitis, Stomatitis, Pankreatitis, Kolitis, Hepatitis, Myalgie, Arthritis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. *Gelegentlich:* Sjögren-Syndrom, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Uveitis, Vitiligo, Myositis, Nephritis. *Selten:* Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Perikarditis, Erythema multiforme. *Häufigkeit nicht bekannt:* toxischeepidermale Nekrolyse. Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Tislelizumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz. **Weitere Hinweise:** Weitere Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Zulassungsinhaber:** BeOne Medicines Ireland Ltd., 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02 T380, Irland. **Örtlicher Vertreter:** Deutschland: BeOne Medicines Germany GmbH, München; **Verschreibungspflichtig.** Österreich: BeOne Medicines Austria GmbH, Wien; **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.** **Stand:** 07/2025