

Tevimba® bei GC/GEJC 1L

TEVIMBRA
(tislelizumab)

Indikation

Tevimba® 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 Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen.¹



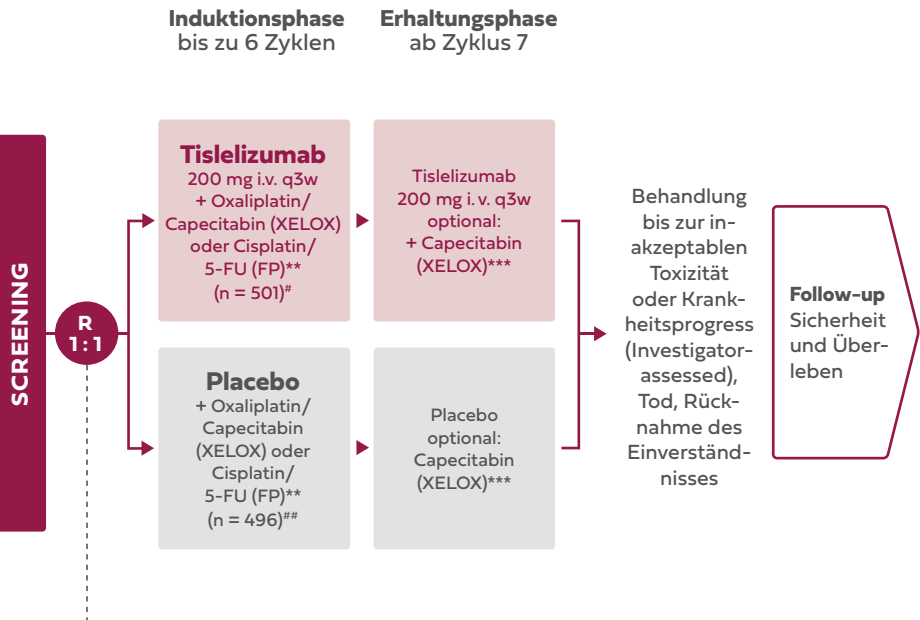
Direktlink zur
RATIONALE-305²

Studiendesign RATIONALE-305^{2,3}

Randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-3-Studie | NCT03777657 |
Erstlinientherapie von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens (GC) oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) | N = 997

Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares und lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GC/GEJC)
- HER2-negative Erkrankung
- Keine vorherige systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung*
- ECOG PS ≤ 1
- Messbare oder beurteilbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1



Stratifizierungsfaktoren: Region (China inklusive Taiwans vs. Japan und Südkorea vs. Europa und Nordamerika), PD-L1-Expression[§] (PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ vs. $< 5\%$), peritoneale Metastasierung (ja vs. nein), von Investigatoren ausgewählte Chemotherapie (Capecitabin + Oxaliplatin oder 5-Fluorouracil + Cisplatin)

Modifiziert nach [2,3].

Primärer Endpunkt:

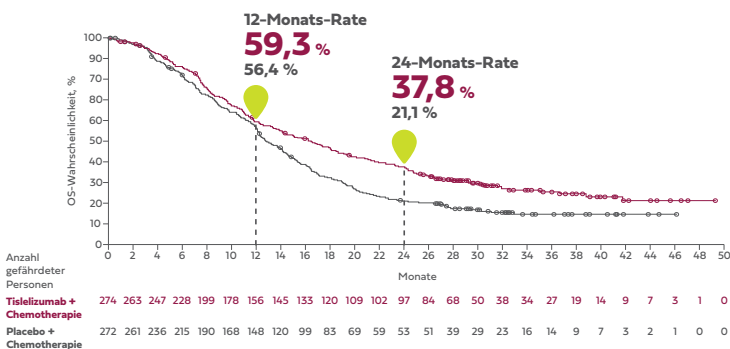
OS (PD-L1 mit TAP-Score[§] $\geq 5\%$), OS (ITT-Population)

Wichtige sekundäre Endpunkte:

PFS | ORR | DoR | DCR | CBR | HRQoL | Sicherheit

Wirksamkeit

OS bei Patient:innen mit PD-L1 $\geq 5\%$ (TAP-Score)^{2,5}



Modifiziert nach [2]. Data Cut-Off 28.02.2023.

Medianes Follow-up:
min. 24,6 Monate^{§§}

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 274)	Placebo + Chemotherapie (n = 272)
Ereignisse, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Medianes OS, Monate (95 % CI)	16,4 (13,6–19,1)	12,8 (12,0–14,5)

HR 0,71; 95 % CI 0,58–0,86

Modifiziert nach [2]. Data Cut-Off 28.02.2023.

Nach einem 3-Jahres-Follow-up zeigte Tislelizumab plus Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des GC/GEJC weiterhin eine Verbesserung im OS, PFS und DoR im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie, wobei keine neuen Sicherheitsmeldungen auftraten.^{4,§§§}

Sicherheit

Zusammenfassung TRAE und der häufigsten TRAE in der ITT-Population²



	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 498)				Placebo + Chemotherapie (n = 494)			
Zusammenfassung der TRAE (Auswahl)								
Patient:innen mit einem TRAE, n (%)	483 (97,0)				476 (96,4)			
TRAE ≥ Grad 3	268 (53,8)				246 (49,8)			
Schwerwiegende TRAE	113 (22,7)				72 (14,6)			
TRAE, die zum Therapieabbruch führten	80 (16,1)				40 (8,1)			
TRAE, die zum Tod führten ¹	6 (1,2)				2 (0,4)			
Häufigste TRAE (Auswahl) ^{1†}	Grad 1–2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Grad 1–2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Jedes Ereignis, n (%)	215 (43)	231 (46)	26 (5)	11 (2)	230 (47)	217 (44)	25 (5)	4 (< 1)
Nausea	224 (45)	13 (3)	0 (0)	0 (0)	223 (45)	9 (2)	0 (0)	0 (0)
Verminderter Appetit	168 (34)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	169 (34)	16 (3)	0 (0)	0 (0)
Erniedrigte Anzahl an Thrombozyten	118 (24)	41 (8)	15 (3)	0 (0)	126 (26)	46 (9)	11 (2)	0 (0)
Erniedrigte Anzahl an Neutrophilen	109 (22)	54 (11)	5 (1)	0 (0)	103 (21)	53 (11)	4 (< 1)	0 (0)
Erbrechen	150 (30)	11 (2)	0 (0)	0 (0)	150 (30)	12 (2)	0 (0)	0 (0)
Anämie	133 (27)	25 (5)	0 (0)	0 (0)	126 (26)	35 (7)	2 (< 1)	0 (0)
Erhöhter AST-Wert	132 (27)	12 (2)	1 (< 1)	0 (0)	133 (27)	4 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Erniedrigte Anzahl an Leukozyten	104 (21)	14 (3)	1 (< 1)	0 (0)	126 (26)	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Erhöhter ALT-Wert	105 (21)	8 (2)	0 (0)	0 (0)	93 (19)	4 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoe	99 (20)	12 (2)	0 (0)	0 (0)	115 (23)	11 (2)	0 (0)	0 (0)

Modifiziert nach [2]. Data Cut-Off 28.02.2023.

Tevimbra® – eine gute RATIONALE (305) bei GC/GEJC 1L:

Signifikanter und klinisch bedeutsamer OS-Vorteil bei Patient:innen mit PD-L1-TAP(Tumour Area Positivity)-Score ≥ 5 % (mOS 16,4 Monate vs. 12,8 Monate; HR 0,71) sowie in der **Gesamtpopulation** (mOS 15,0 Monate vs. 12,9 Monate; HR 0,80; p = 0,001²) nach mind. 24,6 Monaten Follow-up^{2+§§}

OS-Vorteil in mehreren vordefinierten Subgruppen einschließlich der Region (ca. 25 % der Patient:innen stammen aus Nordamerika und Europa)²

Signifikante Verbesserung des PFS bei Patient:innen mit PD-L1-TAP(Tumour Area Positivity)-Score ≥ 5 % (mPFS 7,2 Monate vs. 5,9 Monate; HR 0,67; p < 0,001) sowie höhere Ansprechraten und längere Ansprechdauer^{2+††}

Handhabbares Sicherheitsprofil von Tislelizumab + Chemotherapie; die häufigsten TRAE entsprachen bereits bekannten unerwünschten Ereignissen der einzelnen Studienmedikationen²

Referenzen

1. Gültige Fachinformation TEVIMBRA®. 2. Qiu MZ 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. + Suppl. RATIONALE-305 ist eine randomisierte, doppelverblindete Phase-3-Studie mit Vergleich von Tislelizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie (N = 997). Arm A (Tislelizumab + Chemotherapie, n = 501) und Arm B (Placebo + Chemotherapie, n = 496). 3. Xu RH et al. Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (Chemo) vs placebo (PBO) plus chemo as first-line (1L) treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): Final analysis results of the RATIONALE-305 study. Oral Presentation at ESMO 2023; Abstract LBA80. 4. Cruz-Correa M et al. Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): RATIONALE-305 study minimum 3-year survival follow-up. Poster 1437P presented at ESMO 2024. 5. Moehler 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). Abstract #286 presented at ASCO-GI 2023.

* Patient:innen durften keine vorherige Behandlung ihres lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten GC/GEJC erhalten haben. Ebenfalls durfte vorher keine Therapie mit Medikamenten erfolgen, die speziell auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt. Patient:innen können eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, sofern diese abgeschlossen war und sie seit mindestens 6 Monaten kein Rezidiv oder einen Krankheitsprogress aufweisen.

** Durch Investigatoren ausgewählt; entweder erhielten die Patient:innen Oxaliplatin (130 mg/m² an Tag 1) + Capecitabin (1000 mg/m² BID an Tag 1–14) alle drei Wochen ODER Cisplatin (80 mg/m² an Tag 1) bis zu 6 Zyklen + 5-Fluorouracil (800 mg/m² pro Tag an Tag 1–5) alle drei Wochen.

*** Patient:innen, die vorher Oxaliplatin und Capecitabin erhalten haben, konnten optional weiterhin mit Capecitabin (1000 mg/m² BID an Tag 1–14) alle drei Wochen behandelt werden.

Die Verteilung der 501 Proband:innen aus Arm A auf die einzelnen Therapieoptionen erfolgte wie folgt: 466 Patient:innen erhielten Oxaliplatin + Capecitabin und 35 Patient:innen erhielten Cisplatin + 5-Fluorouracil in Kombination mit Tislelizumab.

Die Verteilung der 496 Proband:innen aus Arm B auf die einzelnen Therapieoptionen erfolgte wie folgt: 465 Patient:innen erhielten Oxaliplatin + Capecitabin und 31 Patient:innen erhielten Cisplatin + 5-Fluorouracil in Kombination mit Placebo.

§ Die PD-L1-Expression wird anhand des PD-L1-Scores gemessen, welcher wiederum durch den TAP(Tumour Area Positivity, vormals Tumour Immune Cell)-Score bestimmt wird. Der TAP zeigt an, wie viel Prozent der Gesamtumtumorfläche aus PD-L1-färbenden Tumorzellen und tumorassoziierten Immunzellen bestehen. Hierzu wird der VENTANA® PD-L1 (SP263) Assay verwendet. Der TAP errechnet sich wie folgt: (Fläche der PD-L1-gefärbten Tumorzellen + tumorassoziierten Immunzellen) / Gesamtumtumorfläche x 100.

§§ Nach zusätzlichen 17 Monaten Follow-up betrug das mediane Follow-up mindestens 24,6 Monate zum Zeitpunkt der finalen Analyse.

§§§ Nach 3 Jahren Follow-up (mindestens 36,6 Monate) betrug das mOS unter Tislelizumab + Chemotherapie 16,4 (13,6–19,1) Monate und unter Placebo + Chemotherapie 12,8 (10,0–14,5) Monate (HR 0,71) in der Subgruppe mit PD-L1 ≥ 5 %.⁴

¶ Krankheitsbedingte Todesfälle während der Studie wurden ausgeschlossen.

¶¶ TRAE mit einer Inzidenz von ≥ 10 %. Die abgebildeten TRAE stellen eine Auswahl der numerisch häufigsten TRAE dar.

△ Einseitiger p-Wert auf Basis des stratifizierten Log-Rank-Tests.

† Bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Data Cut-Off 08.10.2021) erfüllte Tislelizumab + Chemotherapie die Kriterien für eine Überlegenheit gegenüber Placebo + Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit einem PD-L1-TAP-Score von ≥ 5 % (mOS 17,2 Monate; 95 % CI 13,9–21,3 vs. 12,6 Monate; 95 % CI 12,0–14,4; HR 0,74; 95 % CI 0,59–0,94; p = 0,0056).^{2,5}

†† Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Data Cut-Off 08.10.2021) wurde ein komplettes Ansprechen in der Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1 TAP-Score ≥ 5 % bei 3 % vs. 2 % und ein partielles Ansprechen (PR) bei 47 % vs. 41 % beobachtet (Tislelizumab vs. Placebo); die mDoR betrug in dieser Subgruppe 9,0 Monate vs. 7,1 Monate.^{2,5}

‡ Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Data Cut-Off 28.02.2023) betrug in der ITT-Population die CR-Rate 4 % vs. 4 % und die PR-Rate 44 % vs. 37 % (Tislelizumab vs. Placebo); die mDoR lag bei 8,6 Monaten vs. 7,2 Monate.²

1L = 1st Line (Erstlinie) | ALT = Alanin-Aminotransferase | AST = Aspartat-Aminotransferase | BID = Bis in Die (zweimal täglich) | CBR = Clinical Benefit Rate (Rate des klinischen Nutzens) | CI = Confidence Interval (Konfidenzintervall) | CR = Complete Response (komplette Remission) | DCR = Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate) | (m)DoR = (Median) Duration of Response ((median) Ansprechdauer) | ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | FU = Fluoropyrimidin | FU = Fluorouracil | G = Gastric (Magen) | GC = Gastric Cancer (Adenokarzinom des Magens) | GEJ = Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang) | GEJC = Gastroesophageal Junction Cancer (Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs) | HER2 = Human Epidermal growth factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) | HR = Hazard Ratio | HRQoL = Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität) | ITT = Intent To Treat | i.v. = intravenös | ORR = Overall Response Rate (Gesamtsprechrate) | (m)OS = (median) Overall Survival ((medianes) Gesamtüberleben) | PD-L1 = Programmed cell Death Ligand 1 | (m)PFS = (median) Progression-Free Survival ((medianes) progressionsfreies Überleben) | PR = Partial Response (partielles Ansprechen) | q3w = alle drei Wochen | R = Randomisiert | RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Evaluation des Ansprechens bei soliden Tumoren) | TAP = Tumour Area Positivity (positiver Tumorbereich) | TRAE = Treatment-Related Adverse Event (behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis)

Plichtext/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.), Polysorbit 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC). Tevimbra in Kombination mit Pemtrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinietherapie des nicht-platinenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumoren 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 Erstlinietherapie des platinenepithelialen 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 Erstlinietherapie 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 Erstlinietherapie des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei Erwachsenen, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von ≥ 5 % aufweisen. **Platinenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC):** Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinietherapie des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei Erwachsenen, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen. Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Platinenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen. **Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC):** Tevimbra in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinietherapie 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, Hypothyreose, 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: Nebeniereninsuffizienz, Hypophosphatämie, 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 Lymphohistiolytose, 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: Hypothyreose, Diabetes mellitus, Myokarditis, Hypertonie, Dyspnoe, Pneumonitis, Stomatitis, Pankreatitis, Kolitis, Hepatitis, Arthritis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Gelegentlich: Sjögren-Syndrom, Thyreoiditis, Nebeniereninsuffizienz, Hypophosphatämie, Uveitis, Vitiligo, Myositis, Nephritis. Selten: Hämophagozytische Lymphohistiolytose, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, Perikarditis, Erythema multiforme. Häufigkeit nicht bekannt: toxische epidermale 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; Österreich: BeOne Medicines Austria GmbH, Wien; Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand: 07/2025