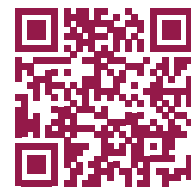


Tevimba® bei ESCC* 1L

TEVIMBRA
(tislelizumab)

Indikation

Tevimba in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.¹



RATIONALE-306

Studiendesign RATIONALE-306²

Randomisierte, globale, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-3-Studie | NCT03783442 | Erstlinientherapie bei Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus | N = 649

Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes, wiederaufgetretenes oder metastasiertes ESCC*
- Keine vorherige systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung
- ECOG PS 0 oder 1
- Messbare oder beurteilbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1

SCREENING

R
1:1

Induktionsphase** 6 Zyklen

Tislelizumab
200 mg i.v. q3w
+ platinbasierte Therapie
+ Fluoropyrimidin
oder
platinbasierte Therapie
+ Paclitaxel**
(n = 326)[#]

Placebo
+ platinbasierte Therapie
+ Fluoropyrimidin
oder
platinbasierte Therapie
+ Paclitaxel**
(n = 323)[#]

Erhaltungsphase** ab Zyklus 7

Tislelizumab
200 mg i.v. q3w
+ platinbasierte
Therapie (optional)
+ Fluoropyrimidin
oder
platinbasierte
Therapie (optional)
+ Paclitaxel**

Placebo
+ platinbasierte
Therapie (optional)
+ Fluoropyrimidin
oder
platinbasierte
Therapie (optional)
+ Paclitaxel**

Behandlung
bis zur in-
akzeptablen
Toxizität
oder Krank-
heitsprogress
(Investigator-
assessed),
Tod, Rück-
nahme des
Einverständ-
nisses

Follow-up
Sicherheit
und Über-
leben

Stratifizierungsfaktoren: von Investigatoren ausgewählte Chemotherapie (platinbasierte Therapie plus Fluoropyrimidin vs. platinbasierte Therapie plus Paclitaxel)**; geografische Region (Asien ohne Japan vs. Japan vs. andere Region), vorherige definitive Therapie (ja vs. nein)

Modifiziert nach [2].

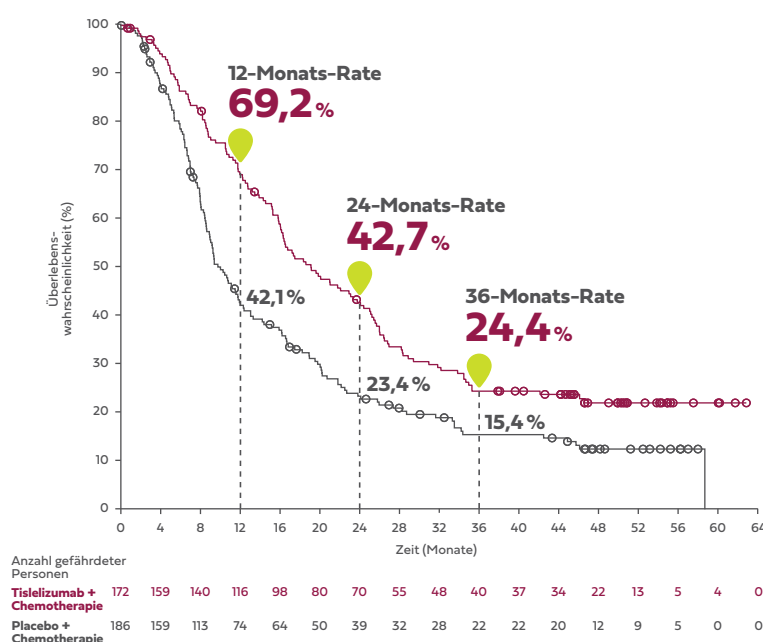
Primärer Endpunkt:
OS (ITT-Population)

Wichtige sekundäre Endpunkte:

PFS | ORR | DoR | OS in der Subgruppe PD-L1-Score $\geq 10\%$ ⁵ | HRQoL | Sicherheit

Wirksamkeit

OS bei Patient:innen mit PD-L1 $\geq 5\%$ (TAP-Score)³



Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 22.08.2024.

Endpunkt	Tislelizumab + Chemo- therapie (n = 172)	Placebo + Chemo- therapie (n = 186)
Ereignisse, n	129	153
mOS, Monate (95 % CI)	19,1 (16,1–24,1)	10,0 (8,6–11,9)
HR (95 % CI)	0,61 (0,48–0,78); p < 0,0001	

Modifiziert nach [3]. Data Cut-Off 22.08.2024.

Nach 3 Jahren Follow-up:
Signifikant überlegenes OS unter
Tislelizumab + Chemotherapie vs.
Placebo + Chemotherapie
bei Patient:innen mit
PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$.^{1,3,55}

Sicherheit
TRAE im Safety-Analysis-Set³



Table with 2 columns: Tislelizumab + Chemotherapie (n = 171) and Placebo + Chemotherapie (n = 185). Rows include: Zusammenfassung der TRAE (Auswahl), n (%), Patient:innen mit ≥ 1 TRAE, TRAE ≥ Grad 3, Schwerwiegende TRAE, TRAE, die zum Tod führten, TRAE, die zum Therapieabbruch führten.

Häufigste TRAE in der ITT-Population²

Table with 9 columns: Häufigste TRAE (Auswahl), Grad 1-2¹, Grad 3^{1*}, Grad 4^{1*}, Grad 5^{1*,†}, Grad 1-2¹, Grad 3^{1*}, Grad 4^{1*}, Grad 5^{1*,†}. Rows include: Jedes Ereignis, n (%), Anämie, Erniedrigte Leukozytenanzahl, Verminderter Appetit, Nausea, Periphere Neuropathie, Alopezie, Diarrhoe, Erniedrigte Neutrophilenanzahl, Erbrechen, Erniedrigte Thrombozytenanzahl.

Modifiziert nach [2]. Data Cut-Off 28.02.2022.

Tevimbra® – eine gute RATIONALE (306) bei ESCC 1L:

- Signifikant überlegenes medianes Gesamtüberleben mit Tislelizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie (mOS 19,1 vs. 10,0 Monate; HR 0,61; 95 % CI 0,48–0,78; p < 0,0001) bei Patient:innen mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %.³
- Überlegenes Gesamtansprechen (ORR, Investigator-assessed) mit Tislelizumab + Chemotherapie (71,5 %; 95 % CI 64,1–78,1) vs. Placebo + Chemotherapie (41,4 %; 95 % CI 34,2–48,8) bei Patient:innen mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %.³
- Signifikant überlegenes PFS (mPFS, Investigator-assessed) mit Tislelizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie (8,2 vs. 5,5 Monate; HR 0,50; 95 % CI 0,39–0,65; p < 0,0001) bei Patient:innen mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %.^{1,3}
- Handhabbares Sicherheitsprofil von Tislelizumab + Chemotherapie; die häufigsten TEAE entsprachen bereits bekannten UE der einzelnen Studienmedikationen – neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.^{2,3}

Auch nach 3 Jahren Follow-up: Bestätigung der verbesserten ORR unter Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie. Das OS und PFS bleiben signifikant überlegen im Vergleich zur Interimsanalyse.^{1,3,4}

Referenzen
1. Gültige Fachinformation TEVIMBRA®. 2. Xu J 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): 483–495 + Suppl. RATIONALE-306 ist eine randomisierte, doppelverblindete Phase-3-Studie mit Vergleich von Tislelizumab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie (N = 649).
3. Tougerson D et al. RATIONALE-306 Subgroup Analysis of Patients With Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer and Tumor Area Positivity Score ≥ 5%. Poster #395P, Presented at ESMO Gastrointestinal Cancers Congress 2025.
4. Yoon HH et al. Global, randomized, phase III study of Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-306 Update): Minimum 3-year Survival Follow-up. Poster #4032, Presented at ASCO 2024.
* Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym verwendet und bezeichnen das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
** Durch Investigatoren ausgewählt; entweder platinbasiert (Cisplatin 60–80 mg/m² i.v. an Tag 1 oder Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. an Tag 1) plus einem Fluoropyrimidin (Fluorouracil 750–800 mg/m² i.v. an den Tagen 1–5 oder Capecitabin 1000 mg/m² oral zweimal täglich an den Tagen 1–14) oder Paclitaxel (175 mg/m² i.v. an Tag 1). In China, Taiwan und Japan wurde Cisplatin als Platinwirkstoff verwendet (eine Substitution durch Oxaliplatin war gemäß der lokalen Behandlungsrichtlinien unzulässig). Die Platintherapie kann, je nach Präferenz des Studienstandorts, der Investigatoren oder des Standardvorgehens, nach 6 Zyklen abgebrochen werden. Wird die Therapie mit einem Platinwirkstoff abgebrochen, kann diese mit einem nicht platinhaltigen Wirkstoff nach dem üblichen Zeitplan fortgesetzt werden.
Die Verteilung der 326 Proband:innen aus Arm A auf die einzelnen Therapiekombinationen erfolgte wie folgt: 147 Patient:innen erhielten eine platinbasierte Chemotherapie mit Fluoropyrimidin (davon 106 Cisplatin + Fluorouracil oder Capecitabin und 41 Oxaliplatin + Fluorouracil oder Capecitabin) und 179 Patient:innen erhielten eine platinbasierte Therapie mit Paclitaxel (davon 164 Cisplatin + Paclitaxel und 15 Oxaliplatin + Paclitaxel).
Die Verteilung der 323 Proband:innen aus Arm B auf die einzelnen Therapiekombinationen erfolgte wie folgt: 146 Patient:innen erhielten eine platinbasierte Chemotherapie mit Fluoropyrimidin (davon 146 Cisplatin + Fluorouracil oder Capecitabin und 41 Oxaliplatin + Fluorouracil oder Capecitabin) und 177 Patient:innen erhielten eine platinbasierte Therapie mit Paclitaxel (davon 165 Cisplatin + Paclitaxel und 12 Oxaliplatin + Paclitaxel).
\$ Die PD-L1-Expression wurde mittels des VENTANA® PD-L1 (SP263) Assays mit von Patholog:innen visuell geschätztem TAP-Score bewertet. Der TAP-Score wird definiert als Gesamtprozentsatz der Tumorfäche (Tumor und desmoplastisches Stroma), die von Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung in beliebiger Intensität und tumorassozierten Immunzellen mit PD-L1-Färbung in beliebiger Intensität bedeckt ist.
\$\$ Analog zum OS war nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 3 Jahren auch eine Verbesserung des PFS in allen Patient:innen mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % unter Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie feststellbar.¹
¶ TRAE mit einer Inzidenz von ≥ 10 %.
¶¶ TRAE mit einer Inzidenz von ≥ 5 %.
† Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogress wurden nicht in TRAE, die zum Tod führten, inkludiert.
IL = 1st Line (Erstlinie) | CI = Confidence Interval (Konfidenzintervall) | DoR = Duration of Response (Ansprechdauer) | ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | ESCC = Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) | HR = Hazard Ratio | HRQoL = Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität) | ITT = Intent To Treat | i.v. = intravenös | ORR = Overall Response Rate (Gesamtansprechrate) | (m)OS = (median) Overall Survival ((medianes) Gesamtüberleben) | OSCC = Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) | PD-L1 = Programmed cell Death Ligand 1 | (m)PFS = (median) Progression-Free Survival ((medianes) progressionsfreies Überleben) | q3w = alle drei Wochen | R = Randomisiert | RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors | TAP = Tumour Area Positivity (positiver Tumorbereich) | TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis) | TRAE = Treatment-Related Adverse Event (behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis) | UE = Unerwünschte Ereignisse
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: Natriumchlorid, 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-platinepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-aktive 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 platinepithelialen 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/GJ): Tevimbra in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (G/GJ) bei Erwachsenen, deren Tumor eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von ≥ 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 Tumor 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 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: Nebeniereninsuffizienz, Hypophosphitis, Diabetes mellitus, Uveitis, Myokarditis, Perikarditis, Pancreatitis, Kolitis, Vitiligo, Erythema multiforme, Myositis, Arthritis, Nephritis. Selten: Guillain-Barré-Syndrom, Zöliakie, Stevens-Johnson-Syndrom, nicht-infektiöse Zystitis. Häufigkeit nicht bekannt: Hämophagotische Leukozytose, toxische epidermale Nekrolyse. Tislelizumab plus Chemotherapie: sehr häufig: Pneumonie, Neutropenie, Lymphopenie, Hypothyreose, Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Ausschlag, Pruritus, 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, Pancreatitis, Kolitis, Hepatitis, Myalgie, Arthritis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Gelegentlich: Sjögren-Syndrom, Thyreoiditis, Nebeniereninsuffizienz, Hypophosphitis, Uveitis, Vitiligo, Myositis, Nephritis. Selten: Hämophagotische Leukozytose, 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 T802, 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

