

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), modificat la nivelul segmentului Fc, produs prin tehnologia AND-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 1,6 mg și 0,2 mg polisorbato 20 (E432).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Soluția are un pH de aproximativ 6,5 și o osmolalitate de aproximativ 270 până la 330 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tevimbra este indicat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC rezecabil cu risc crescut de recurență (pentru criteriile de selecție, vezi pct. 5.1)

Tevimbra în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină este indicat pentru tratamentul de primă intenție la pacienții adulți cu NSCLC, non-scuamos, ale căror tumori au expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din celulele tumorale), care nu prezintă EGFR sau ALK și care prezintă:

- NSCLC în stadiu local avansat și care nu sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioradioterapie pe bază de platină sau
- NSCLC în stadiu metastatic.

Tevimbra în asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă intenție la pacienții adulți cu NSCLC, scuamos, care prezintă:

- NSCLC în stadiu local avansat și care nu sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioradioterapie pe bază de platină sau
- NSCLC în stadiu metastatic.

Tevimbra în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC în stadiu local avansat sau metastatic, după administrarea prealabilă de terapie pe bază de platină. Pacienților cu NSCLC cu EGFR mutant sau pozitiv pentru ALK trebuie, de asemenea, să li se fi administrat terapii țintite înainte de a li se administra tislelizumab.

Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC)

Tevimbra, în asociere cu chimioterapie cu etopozidă și platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu SCLC în stadiu extins.

Adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (G/JEG)

Tevimbra, în asociere cu chimioterapie pe bază de platină și fluoropirimidină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (G/JEG) avansat HER-2-negativ local avansat nerezecabil sau metastazat, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor de pozitivitate a zonei tumorale (TAP) $\geq 5\%$ (vezi pct. 5.1).

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (*oesophageal squamous cell carcinoma* - OSCC)

Tevimbra, în asociere cu chimioterapie pe bază de platină, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu OSCC nerezecabil, în stadiu local avansat sau metastazat, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor TAP $\geq 5\%$ (vezi pct. 5.1).

Tevimbra în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu OSCC nerezecabil, în stadiu local avansat sau metastazat, după administrarea prealabilă de chimioterapie pe bază de platină.

Carcinom nazofaringian (NPC)

Tevimbra, în asociere cu gemcitabină și cisplatină, este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu NPC recurent, refractar la intervenția chirurgicală curativă sau cu radioterapie, sau metastatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tevimbra trebuie să fie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul neoplaziilor.

Testarea PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selecția pacienților pentru tratamentul cu Tevimbra pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie evaluată printr-o testare cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* cu marcaj CE adecvat scopului testării. Dacă un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* cu marcaj CE nu este disponibil trebuie utilizat o altă testare validată (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Tevimbra în monoterapie

Doza recomandată de Tevimbra este de 200 mg o dată la 3 săptămâni sau 400 mg o dată la 6 săptămâni, administrată prin perfuzie intravenoasă. Pentru NSCLC rezecabil, în faza de tratament adjuvant, doza recomandată de Tevimbra este de 400 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 6 săptămâni.

Terapia cu Tevimbra în asociere

Doza recomandată de Tevimbra este de 200 mg o dată la 3 săptămâni sau 400 mg o dată la 6 săptămâni, administrată prin perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapie.

Când Tevimbra și chimioterapia sunt administrate în aceeași zi, Tevimbra trebuie administrat înaintea chimioterapiei. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru dozele de medicament chimioterapic, precum și pentru recomandări de utilizare a corticosteroizilor ca și premedicație în prevenirea reacțiilor adverse asociate chimioterapiei.

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați cu Tevimbra până la progresia bolii sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate (vezi pct. 5.1).

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu Tevimbra neoadjuvant (200 mg o dată la 3 săptămâni) în asociere cu chimioterapie timp de 3 sau 4 cicluri sau până la progresia bolii care face imposibilă intervenția chirurgicală definitivă sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate, urmat de tratament adjuvant cu Tevimbra (400 mg o dată la 6 săptămâni) în monoterapie timp de până la 8 cicluri sau până la recurența bolii, apariția metastazelor sau a toxicității inacceptabile.

Întârzierea sau întreruperea administrării dozei (vezi și pct. 4.4)

Nu se recomandă scăderi dozei de Tevimbra administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Administrarea Tevimbra trebuie întreruptă temporar sau definitiv în funcție de siguranță și tolerabilitate, conform descrierii din Tabelul 1.

Instrucțiuni detaliate pentru gestionarea reacțiilor adverse asociate sistemului imunitar sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 1 Modificări recomandate ale tratamentului pentru Tevimbra

Reacție adversă asociată sistemului imunitar	Gravitate ¹	Modificarea tratamentului cu Tevimbra
Pneumonită	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 2 recidivant; grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Hepatită	ALT sau AST >3 până la 8 x LSN sau bilirubină totală >1,5 până la 3 x LSN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	ALT sau AST >8 x LSN sau bilirubină totală >3 x LSN	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Erupții cutanate tranzitorii	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Reacții adverse cutanate grave (Severe cutaneous adverse reactions - SCARs)	SCARs suspectate, inclusiv SJS sau TEN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} În caz de SJS sau TEN suspectate, nu se reia tratamentul dacă SJS/TEN nu au fost excluse, în consultare cu specialistul (specialiștii) adecvat(ți).
	SCARs confirmate, inclusiv SJS sau TEN	Tratamentul se întrerupe definitiv.
Colită	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miozită/rabdomioliză	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³

Hipotiroidism	Grad 2, 3 sau 4	Hipotiroidismul poate fi gestionat cu terapie de înlocuire, fără întreruperea tratamentului.
Hipertiroidism	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ² Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și este controlat cu terapie antitiroidiană, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
Insuficiență suprarenală	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ³ Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³
Hipofizită	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³
Diabet zaharat de tip I	Diabet zaharat de tip I, asociat cu hiperglicemie de grad ≥ 3 (glucoză >250 mg/dl sau $>13,9$ mmol/l) sau cu cetoacidoză	Se întrerupe temporar tratamentul. Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 cu tratament cu insulină, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după ce se obține controlul metabolic. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
Nefrită cu disfuncție renală	Grad 2 (creatinină $>1,5$ până la 3 x valoarea inițială sau $>1,5$ până la 3 x LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 (creatinină >3 x valoarea inițială sau >3 până la 6 x LSN) sau grad 4 (creatinină >6 x LSN)	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miocardită	Grad 2, 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Toxicități neurologice	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³

Pancreatită	Pancreatită de grad 3 sau amilazemie de grad 3 sau 4 sau hiperlipazemie ($>2 \times$ LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Alte reacții adverse asociate sistemului imunitar	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Alte reacții adverse		
Reacții asociate perfuzării	Grad 1	Se are în vedere administrarea preliminară a medicației în scopul prevenirii reacțiilor ulterioare asociate perfuzării. Se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 2	Se întrerupe perfuzarea. Se reia perfuzarea dacă reacțiile dispar sau se reduc până la gradul 1 și se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv.
ALT = alanin aminotransferază, AST = aspartat aminotransferază, HRT= terapie hormonală de substituție - <i>hormone replacement therapy</i>, SJS = sindrom Stevens-Johnson - <i>Stevens Johnson syndrome</i>, TEN = necroliză epidermică toxică - <i>toxic epidermal necrolysis</i>, LSN = limita superioară a normalului ¹ Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile terminologice ale Institutului Național pentru Cancer privind reacțiile adverse Versiunea 4.0 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – NCI-CTCAE, v4.0). Gradul hipofizitei este conform cu NCI-CTCAE v5.0. ² Se reia tratamentul la pacienții cu rezolvare completă sau parțială (grad 0 până la 1) după reducerea treptată a dozei corticosteroizilor timp de cel puțin 1 lună. Tratamentul se întrerupe definitiv dacă nu există o rezoluție completă sau parțială în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor sau nu se poate reduce doza de prednison la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor. ³ Se recomandă doza inițială de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de o scădere treptată până la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) timp de cel puțin 1 lună, cu excepția pneumonitei, în cazul căreia se recomandă doza inițială de 2 până la 4 mg/kg/zi.		

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tevimbra la pacienții cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tevimbra este indicat numai pentru utilizare intravenoasă. Se administrează sub formă de perfuzie și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă accelerată sau injecție unică în bolus. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Prima perfuzie de 200 mg trebuie administrată pe o perioadă de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate pe o perioadă de 30 minute. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase care conține un filtru încorporat sau adăugat, steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 sau 0,22 microni.

Perfuzia cu doza inițială de Tevimbra 400 mg trebuie administrată timp de 120 de minute (timp de 90 de minute dacă este utilizată ca tratament ulterior dozei de 200 mg o dată la 3 săptămâni). Dacă este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată timp de 60 de minute. Dacă a doua perfuzie este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 de minute.

Nu trebuie amestecate sau administrate concomitent prin aceeași linie de perfuzare alte medicamente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1

Atunci când se evaluează statusul PD-L1 al tumorii este important să se aleagă o metodologie bine validată pentru a minimiza determinările fals negative sau fals pozitive.

Card pentru pacient

Pacienții tratați cu Tevimbra trebuie să primească Cardul pentru pacient pentru a fi informați cu privire la riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata terapiei cu Tevimbra (vezi și Prospectul).

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata tratamentului cu Tevimbra.

Reacții adverse mediate imun

Au fost raportate reacții adverse mediate imun, inclusiv cazuri letale, pe durata tratamentului cu tislelizumab (vezi pct. 4.8). Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au ameliorat odată cu întreruperea administrării tislelizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Au fost raportate reacții adverse mediate imun și după ultima doză de tislelizumab. Pot apărea simultan reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un sistem al corpului.

Pentru reacții adverse mediate imun suspectate, trebuie asigurată o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei sau excluderea etiologiilor alternative, inclusiv a infecției. În funcție de gravitatea reacției adverse, administrarea tislelizumab trebuie să fie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2). Pe baza datelor limitate din studii clinice, la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu sunt controlate cu utilizarea corticosteroizilor, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice (vezi pct. 4.2 și 4.8). După ameliorarea la grad ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroizi și continuată pe o perioadă de cel puțin 1 lună.

La pacienții cu o boală autoimună (*autoimmune disease* - AID) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun după tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi crescut comparativ cu riscul la pacienții fără AID preexistentă.

În plus, au fost frecvente exacerbările AID preexistente, însă majoritatea au fost ușoare și controlate terapeutic.

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale pneumonitei. Pacienții suspecți de pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiografică, iar etiologiile infecțioase sau legate de boală trebuie excluse.

Pacienții cu pneumonită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hepatitei și modificărilor funcției hepatice. Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice la momentul inițial și periodic pe durata tratamentului.

Pacienții cu hepatită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate mediate imun

Erupțiile cutanate tranzitorii sau dermatita au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta apariția reacțiilor cutanate suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gravitatea reacțiilor adverse cutanate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar sau definitiv, conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Cazuri de reacții adverse cutanate grave (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), inclusiv eritem multiform (EM), sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), unele dintre ele cu rezultat fatal au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome ale SCARs (de exemplu, sindrom prodromal al febrei, simptome similare gripei, leziuni ale mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive) și trebuie excluse alte cauze. Pentru SCARs suspectate) trebuie să fie întreruptă temporar administrarea tislelizumab și pacientul trebuie să fie îndrumat către asistență specializată pentru evaluare și tratament. Dacă SCARs sunt confirmate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

Colita mediată imun, frecvent asociată cu diaree, a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale colitei. Trebuie excluse etiologiile infecțioase și legate de boală.

Pacienții cu colită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

Endocrinopatiile mediate imun, inclusiv tulburări tiroidiene, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip I, au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Acestea pot necesita tratament de susținere în funcție de tulburarea endocrină specifică. În cazul endocrinopatiilor mediate imun, poate fi necesară terapie de substituție hormonală pe termen lung (*hormone replacement therapy* - HRT).

Pacienții cu endocrinopatii mediate imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene

Tulburările tiroidiene, inclusiv tiroidită, hipotiroidism și hipertiroidism, au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați (la începutul tratamentului, periodic pe durata tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice) pentru modificări ale funcției tiroidiene și semne și simptome clinice ale tulburărilor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi tratat cu HRT, fără întreruperea tratamentului și fără administrare de corticosteroizi. Hipertiroidismul poate fi tratat simptomatic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale insuficienței suprarenale. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției suprarenale și a nivelurilor hormonale. Corticosteroizii și HRT trebuie administrați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Hipofizită

Hipofizita a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hipofizitei/hipopituitarismului. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției hipofizei și a nivelurilor hormonale. Trebuie administrați corticosteroizi și HRT conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip I

Diabetul zaharat de tip I, inclusiv cetoacidoza diabetică, a fost raportat la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru hiperglicemie și alte semne și simptome ale diabetului. Pentru diabet de tip I trebuie administrată insulină. La pacienții cu hiperglicemie severă sau cetoacidoză (grad ≥ 3), administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar și trebuie administrat tratament antihiperglicemic (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu tislelizumab poate fi reluat atunci când se obține controlul metabolic.

Nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală

Nefrita mediată imun asociată cu disfuncție renală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale (creșterea creatininemiei plasmatice) și trebuie excluse alte cauze ale disfuncției renale.

Pacienții cu nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Alte reacții adverse mediate imun

Au fost raportate și alte reacții adverse mediate imun semnificative clinic, asociate cu administrarea tislelizumab: miozită, miocardită, artrită, polimialgie reumatică, pericardită, cistită non-infecțioasă, trombocitopenie imună, encefalită, miastenia gravis, sindrom Sjögren și sindrom Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu alte reacții adverse mediate imun trebuie tratați conform modificărilor de tratament recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Rejetul transplantului de organ solid

După punerea pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori PD-1, a fost raportat rejetul transplantului de organ solid. Tratamentul cu tislelizumab poate crește riscul de rejet la pacienții cu transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu tislelizumab față de riscul unui posibil rejet de organ.

Limfohistiocitoză hemofagocitară

Limfohistiocitoza hemofagocitară (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* - HLH) a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tislelizumab (vezi pct. 4.8). HLH este un sindrom care pune viața în pericol, caracterizat prin febră, erupție cutanată, limfadenopatie, hepato- și/sau splenomegalie și citopenii. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de HLH. Pentru suspiciunea de HLH, tislelizumab trebuie întrerupt până la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului pentru

HLH. Dacă se confirmă HLH, administrarea de tislelizumab trebuie întreruptă.

Reacții legate de perfuzare

Reacții grave legate de perfuzare (grad 3 sau mai înalt) au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab (vezi pct. 4.8). După punerea pe piață au fost raportate cazuri de anafilaxie, care includ reacție anafilactică și șoc anafilactic. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor legate de perfuzare.

Reacțiile legate de perfuzare trebuie tratate conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studii clinice

Pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni au fost excluși din studii clinice: scor inițial de performanță ECOG mai mare sau egal cu 2; metastaze cerebrale sau leptomeningeale active; boală autoimună activă sau antecedente de boală autoimună, care poate recidiva; orice afecțiune care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi (>10 mg/zi prednison sau echivalent) sau cu alte imunosupresoare în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție HIV activă sau netratată; purtători netratați ai virusului hepatitei B sau hepatitei C; antecedente de boală pulmonară interstițială; administrarea de vaccinuri vii în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție care necesită terapie sistemică în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; antecedente de hipersensibilitate gravă la un alt anticorp monoclonal. În absența datelor, tislelizumab trebuie utilizat cu prudență la aceste populații, după o evaluare atentă a potențialului beneficiu/risc, în funcție de pacient.

Pacienți cu regim hiposodat

Fiecare ml din acest medicament conține 0,069 mmol (sau 1,6 mg) sodiu. Acest medicament conține 16 mg sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 0,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Tevimbra se diluează în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu (vezi pct. 6.6).

Polisorbat 20 (E432)

Acest medicament conține 0,2 mg de polisorbat 20 în fiecare ml de concentrat, ceea ce echivalează cu 4 mg în două flacoane de 10 ml dintr-o singură perfuzie de Tevimbra. Polisorbații pot cauza reacții alergice. Pacienții cu alergii cunoscute trebuie luați în considerare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat, eliminat din circulație prin catabolism. Drept urmare, nu au fost efectuate studii formale de interacțiune farmacocinetică. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime care metabolizează medicamentele, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea acestor enzime de către medicamente administrate concomitent va afecta farmacocinetica tislelizumab.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor imunosupresoare la momentul inițial, înainte de începerea administrării tislelizumab, cu excepția dozelor scăzute de corticosteroizi sistemici (10 mg/zi prednison sau echivalent), trebuie evitată din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea tislelizumabului. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici și alte imunosupresoare pot fi utilizați după începerea administrării tislelizumab pentru a trata reacțiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4). Corticosteroizii pot fi utilizați și ca premedicație atunci când tislelizumab este utilizat în asociere cu chimioterapie, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse asociate chimioterapiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Tislelizumab nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu tislelizumab. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de tislelizumab.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea tislelizumab la femeile gravide. Pe baza mecanismului său de acțiune, tislelizumab poate dăuna fătului atunci când este administrat la femei însărcinate.

Nu au fost efectuate studii privind reproducerea la animale cu tislelizumab. Cu toate acestea, în cazul modelelor murine de sarcină, blocarea semnalizării PD-1/PD-L1 s-a dovedit a perturba toleranța la făt și a conduce la rate crescute ale pierderii sarcinilor.

Se cunoaște că IgG4 (imunoglobulinele) umane traversează bariera placentară. Prin urmare, fiind o variantă a IgG4, tislelizumab are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în creștere. Femeile trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial pentru un făt.

Tislelizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu tislelizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tislelizumab se excretă în laptele uman. De asemenea, sunt necunoscute efectele sale asupra nou-născuților/sugarilor alăptați și asupra secreției de lapte.

Dat fiind potențialul apariției reacțiilor adverse grave la Tevimbra la nou-născuți/sugari alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la administrarea ultimei doze de Tevimbra.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la efectele posibile ale tislelizumab asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării cu tislelizumab. Pe baza unui studiu privind toxicitatea la doze repetate, cu durata de 3 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor reproducătoare masculine și feminine la maimuța cynomolgus, atunci când tislelizumab a fost administrat în doze de 3, 10 sau 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tevimbra are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți a fost raportată fatigabilitate după administrarea tislelizumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța tislelizumab în monoterapie se bazează pe date cumulate de la 1952 pacienți, cu mai multe tipuri de tumori, cărora li s-a administrat tislelizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost anemia (27,7%), creșterea valorilor aspartat

aminotransferazei (24,7%), oboseală (24,6%) și creșterea valorilor alanin aminotransferazei (22,0%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ($\geq 2\%$) au fost anemia (4,8%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,7%), pneumonia (3,6%), hiponatremia (2,9%), creșterea valorilor bilirubinei sanguine (2,8%), hipertensiunea (2,4%) și fatigabilitatea (2,1%). Dintre pacienți 1,0% au prezentat reacții adverse care au condus la deces. Reacțiile adverse care au condus la deces au fost pneumonia (0,61%), pneumonita (0,10%), hepatita (0,10%), trombocitopenia (0,05%), dispneea (0,05%) și apetitul alimentar scăzut (0,05%). Dintre cei 1.952 pacienți, 40,7% au fost expuși la tislelizumab timp de mai mult de 6 luni, iar 24,7% au fost expuși timp de mai mult de 12 luni.

Siguranța tislelizumab administrat în asociere cu chimioterapie se bazează pe datele de la 1950 de pacienți cu mai multe tipuri de tumori care au primit 200 mg tislelizumab la fiecare 3 săptămâni, cu excepția studiului BGB A317-315, în care pacienții au primit și tislelizumab în doză de 400 mg o dată la 6 săptămâni ca tratament adjuvant după terapia neoadjuvantă și intervenția chirurgicală. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost neutropenia (71,6%), anemia (67,2%), trombocitopenia (48,7%), greața (43,3%), fatigabilitatea (40,8%), apetitul alimentar scăzut (40,1%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (30,6%), valori crescute ale alanin aminotransferazei (30,3%), erupția cutanată (21,4%) și diareea (20,3%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ($\geq 2\%$) au fost neutropenia (45,2%), anemia (14,5%), trombocitopenia (14,1%), hiponatremia (4,6%), hipokaliemia (4,5%), fatigabilitatea (4,2%), pneumonia (4,0%), limfopenia (3,1%), erupții cutanate tranzitorii (2,9%), apetit scăzut (2,6%), valori crescute ale aspartat aminotransferazei (2,2%), valori crescute ale alanin aminotransferazei (2,1%). 1,3% dintre pacienți au prezentat reacții adverse finalizate cu deces. Reacțiile adverse care au dus la deces au fost pneumonia (0,50%), pneumonita (0,30%), dispneea (0,20%), miocardita (0,20%), hepatita (0,05%), trombocitopenia (0,05%), colita (0,05%), hipokaliemia (0,05%) și miozita (0,05%). Dintre cei 1950 de pacienți, 56,5% au fost expuși la tislelizumab timp de 6 luni sau mai mult, iar 31,9% au fost expuși timp de 12 luni sau mai mult.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în setul de date centralizat pentru pacienții tratați cu Tevimbra în monoterapie (N= 1952) și în asociere cu chimioterapie (N = 1950) sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse la administrarea Tevimbra în monoterapie (N = 1952) și în asociere cu chimioterapie (N = 1950)

	Tislelizumab în monoterapie N = 1952	Tislelizumab plus chimioterapie N = 1950
Reacții adverse	Categoria de frecvență (Toate gradele)	Categoria de frecvență (Toate gradele)
Infecții și infestări		
Pneumonie ¹	Frecvente*	Foarte frecvente*
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie ²	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie ³	Foarte frecvente*	Foarte frecvente*
Neutropenie ⁴	Frecvente	Foarte frecvente
Limfopenie ⁵	Frecvente	Foarte frecvente
Limfohistiocitoză hemofagocitară	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindromul Sjögren	#	Mai puțin frecvente

Tulburări endocrine		
Hipotiroidism ⁶	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertiroidism ⁷	Frecvente	Frecvente
Tiroidită ⁸	Frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență suprarenală ⁹	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hipofizită ¹⁰	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hiperglicemie ¹¹	Frecvente	Foarte frecvente
Hiponatremie ¹²	Frecvente	Foarte frecvente
Hipokalemie ¹³	Frecvente	Foarte frecvente*
Diabet zaharat ¹⁴	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Sindrom Guillain-Barré	Rare	Rare
Encefalită ¹⁵	#	Rare
Miastenia gravis	#	Rare
Tulburări oculare		
Uveită ¹⁶	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace		
Miocardită ¹⁷	Mai puțin frecvente	Frecvente*
Pericardită	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări vasculare		
Hipertensiune arterială ¹⁸	Frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Frecvente*	Frecvente*
Pneumonită ¹⁹	Frecvente*	Frecvente*
Tulburări gastro-intestinale		
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree ²⁰	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Stomatită ²¹	Frecvente	Frecvente
Pancreatită ²²	Mai puțin frecvente	Frecvente
Colită ²³	Mai puțin frecvente	Frecvente*
Boală celiacă	Rare	#
Tulburări hepatobiliare		
Hepatită ²⁴	Frecvente*	Frecvente*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupții cutanate tranzitorii ²⁵	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Prurit	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vitiligo ²⁶	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Eritem multiform	Mai puțin frecvente	Rare
Sindrom Stevens-Johnson	Rare	#
Necroliză epidermică toxică ²⁷	Necunoscute*	Necunoscute*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Artralgie	Frecvente	Foarte frecvente
Mialgie	Frecvente	Frecvente
Miozită ²⁸	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
Artrită ²⁹	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Nefrită ³⁰	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Cistită non-infecțioasă ³¹	Rare	#
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate ³²	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră ³³	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente*	Foarte frecvente
Investigații diagnostice		

Valori crescute ale aspartat aminotransferazei	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale alanin aminotransferazei	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale bilirubinemiei ³⁴	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale forfatazei alcaline în sânge	Frecvente	Frecvente
Valori crescute ale creatininei în sânge	Frecvente	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Reacție asociată perfuzării ³⁵	Frecvente	Frecvente
¹ Pneumonia include termenii agreeți (<i>preferred terms</i> - PTs) de pneumonie, infecție a tractului respirator inferior, infecție bacteriană a tractului respirator inferior, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică, pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> , aspergiloza bronhopulmonară, pneumonia cu candida, pneumonia micoplasmatică, pneumonia stafilococică și pneumonia virală. ² Anemia include termenii agreeți de anemie și scăderea valorii hemoglobinei. ³ Trombocitopenia include termenii agreeți de trombocitopenie, scăderea numărului de plachete sanguine și trombocitopenie imună. ⁴ Neutropenia include termenii agreeți de neutropenie și scăderea numărului de neutrofile. ⁵ Limfopenia include termenii agreeți de limfopenie, scăderea numărului de limfocite și scăderea procentului de limfocite. ⁶ Hipotiroidismul include termenii agreeți de hipotiroidism, valori crescute ale anticorpilor antitiroidieni, hipotiroidism mediat imun, valori scăzute ale hormonilor tiroidieni, scăderea valorii tiroxinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei, hipotiroidism primar, hipotiroidism central și scăderea valorii tiroxinei. ⁷ Hipertiroidismul include termenii agreeți de hipertiroidism, hipertiroidism, hipertiroidism mediat imun, creșterea valorii tiroxinei libere, creșterea valorii tiroxinei, creșterea valorii tri-iodotironinei libere și creșterea valorii tri-iodotironinei. ⁸ Tiroidita include termenii agreeți de tiroidită, tiroidită autoimună, tiroidita imunomediata, tiroidita silențioasă și tiroidită subacută. ⁹ Insuficiența suprarenală include termenii agreeți de boală Addison, insuficiență suprarenală, deficit de glucocorticoizi, insuficiență suprarenală mediată imun, insuficiență adrenocorticală primară și insuficiență adrenocorticală secundară. ¹⁰ Hipofizita include termenii agreeți de hipofizită și hipopituitarism. ¹¹ Hiperglicemia include termenii agreeți de hiperglicemie și creșterea valorilor glucozei din sânge. ¹² Hiponatremia include termenii agreeți de hiponatremie și scăderea valorilor sodiului din sânge. ¹³ Hipokalemia include termenii agreeți de hipokalemie și scăderea valorilor potasiului din sânge. ¹⁴ Diabetul zaharat include termenii agreeți de diabet zaharat, cetoacidoză diabetică, cetoză diabetică, cetoacidoză, diabet zaharat de tip I și diabet autoimun latent la adulți. ¹⁵ Encefalita include termenul agreeat de encefalita mediată imun. ¹⁶ Uveita include termenii agreeți de corioretinită, iridociclită, uveită și irită. ¹⁷ Miocardita include termenii agreeți de miocardită, miocardită mediată imun și miocardită autoimună. ¹⁸ Hipertensiunea include termenii agreeți de hipertensiune, creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune esențială. ¹⁹ Pneumonita include termenii agreeți de pneumonită, boală pulmonară mediată imun, boală pulmonară interstițială și pneumonită organizantă. ²⁰ Diareea include termenii agreeți de diaree și scaune frecvente. ²¹ Stomatita include termenii agreeți de stomatită, ulceratii la nivelul gurii, eroziunea mucoasei orale și ulcer aftos. ²² Pancreatita include termenii agreeți de amilazemie crescută, lipazemie crescută, pancreatită și pancreatită acută. ²³ Colita include termenii agreeți de colită autoimună, colită, colită ulcerativă și enterocolită mediată imun. ²⁴ Hepatita include termenii agreeți de hepatită, leziuni hepatice induse de medicamente, hepatotoxicitate, funcție hepatică anormală, hepatită mediată imun, leziuni hepatice și hepatită autoimună. ²⁵ Erupțiile cutanate tranzitorii includ termenii agreeți de erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare, eczeme, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, dermatită, dermatoză neutrofilă febrilă acută, dermatită autoimună, dermatită alergică, dermatită exfoliativă, erupții cutanate tranzitorii papulare, urticarie, eritem, exfolierea pielii, erupții cutanate tranzitorii maculare, psoriazis, erupții cutanate tranzitorii pustulare, dermatită acneiformă, erupții cutanate tranzitorii pruritice, keratoză lichenoidă, dermatita mâinii, dermatită mediată imun, erupții cutanate tranzitorii foliculare, eritem nodos și		

	pemfigoid.
26	Vitiligo include termenii agreeați de depigmentare cutanată leucodermică, depigmentare cutanată și vitiligo.
27	Experiența după punerea pe piață.
28	Miozita include termenii agreeați de miozită, rabdomioliză și miozită mediată imun.
29	Artrita include termenii agreeați de artrită, poliartrită și artrită mediată imun și poliartrită.
30	Nefrita include termenii agreeați de nefrită, glomeruloscleroză segmentară focală, glomerulonefrită membranoasă, tulburare renală mediată imun, nefrită tubulointerstițială și nefrită mediată imun.
31	Cistita non-infecțioasă include termenii agreeați de cistită non-infecțioasă și cistită mediată imun. Cazurile de cistită mediată imun au fost raportate după punerea pe piață.
32	Fatigabilitatea include termenii agreeați de fatigabilitate, astenie, stare de rău, decon condiționare fizică și letargie.
33	Febră include termenii agreeați de temperatură corporală crescută și febră.
34	Valorile crescute ale bilirubinemiei includ termenii agreeați de valori crescute ale bilirubinemiei, valori crescute ale bilirubinemiei conjugate, valori crescute ale bilirubinei neconjugate și hiperbilirubinemia.
35	Reacția asociată perfuzării include termenii agreeați de reacție anafilactică, frisoane, edem cornean, dermatică alergică, erupție la medicament, hipersensibilitate la medicament, edem al feței, umflare a gingiilor, hipersensibilitate, obstrucție laringiană, edem laringian, edem al buzelor, umflare a buzelor, umflare a gurii, prurit alergic, erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție maculară, erupție pruriginoasă, rinită alergică, umflarea feței, edem al limbii, hipersensibilitate de tip I, urticarie, reacție legată de perfuzie și reacție de hipersensibilitate legată de perfuzie.
*	Inclusiv rezultate letale
#	Neraportat în această setare grupată

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile privind reacțiile adverse semnificative la medicament pentru tislelizumab în monoterapie, administrat în cadrul studiilor clinice. Detaliile reacțiilor adverse semnificative pentru tislelizumab administrat în asociere cu chimioterapie sunt prezentate dacă apar diferențe semnificative clinic în comparație cu tislelizumab în monoterapie.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita mediată imun a apărut la 5,1% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (1,3%), grad 2 (2,1%), grad 3 (1,3%), grad 4 (0,3%) și grad 5 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 4,1 luni (interval: 1,0 zile până la 55,0 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,8 luni (interval: 7,0+ zile până la 33,7+ luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 1,8% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 1,9% dintre pacienți. Pneumonita s-a rezolvat la 47,0% dintre pacienți.

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita a apărut mai frecvent la pacienții cu un istoric de administrare anterioară a radioterapiei la nivel toracic (8,4%) decât la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior radioterapie la nivel toracic (3,6%).

Pneumonita a apărut la 11,2% dintre pacienții cu NSCLC tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie. La pacienții cu NSCLC tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita apărut la 8,3% dintre pacienți.

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hepatita mediată imun a apărut la 1,2% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,2%), grad 3 (0,6%) și grad 4 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 22,0 zile (interval: 1,0 zile până la 4,1 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,1 luni (interval: 6,0 zile până la 6,6 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,8% dintre pacienți pentru hepatită mediată imun. Hepatita s-a rezolvat la 60,9% dintre pacienți.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 12,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (7,7%), grad 2 (3,7%), grad 3 (1,0%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,5 luni (interval: 1,0 zile până la 36,1 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,1 luni (interval: 1,0 zile până la 36,7 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 1,3% dintre pacienți. Reacțiile adverse cutanate s-au rezolvat la 72,0% dintre pacienți.

Cazuri de SJS și TEN au fost raportate din experiența ulterioară punerii pe piață, unele cu rezultat fatal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Colită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, colita mediată imun a apărut la 0,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,4%) și grad 3 (0,2%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 6,0 luni (interval: 6,0 zile până la 26,5 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 28,0 zile (interval: 9,0 zile până la 26,7 luni). Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți, iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,4% dintre pacienți. Colita s-a rezolvat la 81,8% dintre pacienți.

Miozită mediată imun/rabdomioliză

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miozita mediată imun/rabdomioliza a apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,3%), grad 2 (0,3%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,5 luni (interval: 15,0 zile până la 39,3 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,2 luni (interval: 5,0 zile până la 5,2 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,2% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,5% dintre pacienți. Miozita/rabdomioliza s-a rezolvat la 75,0% dintre pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipotiroidismul a apărut la 13,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (6,4%), grad 2 (7,3%), grad 3 (0,1%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 4,0 luni (interval: 1,0 zile până la 29,9 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,1 luni (interval: 2,0 zile până la 27,0 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% pacienți, iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,6% dintre pacienți. Hipotiroidismul s-a rezolvat la 36,4% dintre pacienți.

Hipertiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipertiroidismul a apărut la 5,1% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (4,4%) și grad 2 (0,7%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,1 luni (interval: 6,0 zile până la 39,4 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,4 luni (interval: 8,0 zile până la 22,1 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab nu a fost întrerupt temporar la 0,3% dintre pacienți. Hipertiroidismul s-a rezolvat la 77,0% dintre pacienți.

Tiroidită:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, tiroidita a apărut la 1,1% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,5%) și grad 2 (0,6%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,0 luni (interval: 14,0 zile până la 20,7 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,0 luni (interval: 20,0 zile până la 15,3 luni). Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,2% dintre pacienți. Tiroidita s-a rezolvat la 38,1% dintre pacienți.

Insuficiență suprarenală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, insuficiența suprarenală a apărut la 0,5% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,3%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 10,3 luni (interval: 1,4 luni până la 16,9 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,9 luni (interval: 30 de zile până la 13,6 luni). Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,4% dintre pacienți. Insuficiența suprarenală s-a rezolvat la 30,0% dintre pacienți.

Hipofizită

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipofizita (grad 2) a apărut la 0,3% dintre pacienți.

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 9,0 luni (interval: 22,0 zile până la 16,2 luni). Durata mediană de la debut până la remisie a fost de 2,3 luni (numai 1 singur eveniment remis). Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciunul dintre pacienți, iar tratamentul cu tislelizumab nu a fost întrerupt la niciun pacient. Hipofizita s-a remis la 20,0 dintre pacienți.

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, diabetul zaharat de tip 1 a apărut la 0,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,3%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 6,5 luni (interval: 1,1 zile până la 36,1 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 22,0 luni (interval: 5,0 zile până la 3,6 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,2% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,2% dintre pacienți. Diabetul zaharat de tip 1 s-a rezolvat la 8,3% dintre pacienți.

Nefrită mediată imun și disfuncție renală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, nefrita mediată imun și disfuncția renală au apărut la 0,2% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,1%) și grad 3 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,5 luni (interval: 15,0 zile până la 12,1 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost 9,0 zile (aceeași pentru 2 evenimente remise). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,1% dintre pacienți. Nefrita mediată imun și disfuncția renală s-au rezolvat la 50,0% dintre pacienți.

Miocardită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miocardita mediată imun a apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,4%), grad 2 (0,2%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,6 luni (interval: 14,0 zile până la 33,6 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,2 luni (interval: 4,0 zile până la 15,6 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,4% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,4% dintre pacienți. Miocardita s-a rezolvat la 60,0% dintre pacienți.

Miocardita a apărut la 1,2% dintre pacienții tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie, inclusiv evenimente de gradul 5 (0,2%).

Efecte asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu tislelizumab: insuficiență pancreatică exocrină.

Reacții legate de perfuzare

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile legate de perfuzare au apărut la 3,0% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 3 (0,1%). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți, iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,1% dintre pacienți.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de anafilaxie, cu reacție anafilactică și șoc anafilactic.

Anomalii de laborator

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, proporțiile pacienților care au prezentat modificări de la valorile inițiale la valori anormale de grad 3 sau 4 ale analizelor de laborator au fost după cum urmează: 0,1% pentru creșterea valorii hemoglobinei, 4,4% pentru scăderea valorii hemoglobinei, 0,9% pentru scăderea numărului de leucocite, 8,9% pentru scăderea numărului de limfocite, 0,2% pentru creșterea numărului de limfocite, 2,1% pentru scăderea numărului de neutrofile, 1,3% pentru scăderea numărului de trombocite, 2,6% pentru valori crescute ale alanin aminotransferazei, 0,3% pentru scăderea valorilor albuminei, 2,7% pentru valori crescute ale fosfatazei alcaline, 4,8% pentru creșterea aspartat aminotransferazei, 2,8% pentru creșterea valorii bilirubinei, 1,9% pentru creșterea valorii creatinkinazei, 1,2% pentru valori crescute ale creatininei, 4,4% pentru valori crescute ale glicemiei, 0,5% pentru valori crescute ale glicemiei, 0,9% pentru valori crescute ale potasiului, 2,9% pentru valori scăzute ale potasiului, 0,1% pentru valori crescute ale sodiului, 6,5% pentru valori scăzute ale sodiului.

La pacienții tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie, proporția de pacienți care au prezentat o schimbare de la valorile inițiale la valori anormale de grad 3 sau 4 a analizelor de laborator a fost după cum urmează: 14,2% pentru scăderea valorii hemoglobinei, 23,3% pentru scăderea numărului de leucocite, 17,9% pentru scăderea numărului de limfocite, 0,1% pentru creșterea numărului de limfocite, 47,2% pentru scăderea numărului de neutrofile, 14,1% pentru scăderea numărului de trombocite, 3,5% pentru valori crescute ale alanin aminotransferazei, 0,5% pentru scăderea valorilor albuminei, 0,8% pentru creșterea valorilor fosfatazei alcaline, 3,1% pentru creșterea valorilor aspartat aminotransferazei, 2,0% pentru valori crescute ale bilirubinei, 2,3% pentru valori crescute ale creatinkinazei, 1,8% pentru valori crescute ale creatininei, 0,5% pentru valori scăzute ale glucozei, 1,2% pentru valori crescute ale glucozei, 1,3% pentru valori crescute ale potasiului, 7,6% pentru valori scăzute ale potasiului, 0,3% pentru valori crescute ale sodiului și 11,5% pentru valori scăzute ale sodiului.

Imunogenitate

Dintre cei 3.614 pacienți evaluabili cu anticorpi antimedament (*antidrug antibodies* - ADA), 21,1% dintre pacienți au fost testați pozitiv pentru ADA rezultați în urma tratamentului și au fost detectați anticorpi neutralizanți (NABs) la 0,9% dintre pacienți. Analiza farmacocinetică la nivelul populației a arătat că statusul ADA a fost o covariată semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește clearance-ul; cu toate acestea, prezența ADA împotriva tislelizumab rezultați în urma tratamentului pare să nu aibă niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii sau eficacității.

În rândul pacienților evaluabili cu anticorpi antimedament cărora li s-au administrat 200 mg o dată la fiecare 3 săptămâni monoterapie sau în asociere cu chimioterapie (inclusiv adjuvant 400 mg o dată la 6 săptămâni în NSCLC rezecabil), au fost observate următoarele rate de apariție a evenimentelor adverse (*adverse events* – AEs) la populația cu anticorpi antimedament comparativ cu populația fără anticorpi antimedament, respectiv: evenimente adverse de grad ≥ 3 , 52,5% comparativ cu 42,1%,

39,0% comparativ cu 31,8% evenimente adverse grave (*serious adverse events* – SAEs), 12,3% comparativ cu 11,4% (pentru monoterapie) evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu tislelizumab; 80,0% comparativ cu 78,6% pentru EA de grad ≥ 3 , 43,3% comparativ cu 41,0% pentru EAG, 13,6% comparativ cu 13,5% pentru EA care conduc la întreruperea tratamentului cu tislelizumab (pentru terapie în asociere).

La pacienții care au dezvoltat anticorpi antimedicament ca urmare a tratamentului s-a observat că aveau inițial o stare generală de sănătate mai precară și caracteristici ale bolii care pot conduce la confuzie în interpretarea analizei privind siguranța. Datele disponibile nu permit tragerea unor concluzii ferme cu privire la tipare posibile ale apariției reacțiilor adverse la medicament.

Vârșnici

La administrarea de tislelizumab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța între pacienții cu vârsta <65 ani și pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă sunt prea limitate pentru a trage concluzii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații despre supradozajul cu tislelizumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse la medicament și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FF09

Mecanism de acțiune

Tislelizumab este o variantă de anticorp monoclonal umanizat împotriva PD-1 de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de domeniul extracelular al PD-1 uman. Acesta blochează competitiv legarea atât a PD-L1, cât și a PD-L2, inhibând semnalizarea negativă mediată de PD-1 și îmbunătățind activitatea funcțională la nivelul celulelor T în analizele celulare *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza modelului și a simulării relațiilor dintre expunere și răspuns pentru eficacitatea și siguranța tislelizumabului, nu există diferențe semnificative clinic de eficacitate sau siguranță între dozele de 200 mg o dată la 3 săptămâni și de 400 mg o dată la 6 săptămâni.

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil: BGB-A317-315

BGB-A317-315 a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, pentru investigarea eficacității și a siguranței tratamentului neoadjuvant cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie dublă pe bază de platină urmat de tratament adjuvant cu tislelizumab comparativ cu

tratamentul neoadjuvant cu placebo plus chimioterapie dublă pe bază de platină urmat de tratament adjuvant cu placebo la pacienți cu NSCLC rezecabil în stadiul II sau IIIA.

Studiul a inclus pacienți cu NSCLC în stadiul II sau IIIA (conform clasificării AJCC [American Joint Committee on Cancer], ediția 8) confirmat histologic, cu status de performanță ECOG de 0 sau 1 și fără mutații EGFR sau translocatii ale genei ALK cunoscute și eligibilitate confirmată pentru rezecție R0 cu intenție curativă. Nu au fost incluși în studiu pacienți cu NSCLC în stadiul IIIB.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIA conform sistemului de stadializare AJCC, ediția a 8a:

- Dimensiune a tumorii > 4 cm; sau tumori de orice dimensiune însoțite de status N1 sau N2;
- Tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura viscerală, pleura parietală, peretele toracic, bronhiile principale, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal);
- Tumori > 4 cm care cauzează atelectazie obstructivă ce se extinde în regiunea hilară, care afectează o parte din plămân sau întreg plămânul sau care afectează o bronhie principală, indiferent de distanța față de carină, sau care invadează pleura viscerală (PL1 sau PL2) pentru statusul N0;
- Tumori cu nodul(i) separat(ți) în același lob ca cancer pulmonar primar.

În total 453 de pacienți au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra

- Brațul cu tislelizumab: tislelizumab neoadjuvant 200 mg în Ziua 1 în asociere fie cu cisplatină 75 mg/m² fie cu carboplatină ASC 5 mg/ml/minut și pemetrexed 500 mg/m² sau paclitaxel 175 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, timp de 3 sau 4 cicluri. După intervenția chirurgicală, s-a administrat tislelizumab adjuvant 400 mg o dată la 6 săptămâni timp de până la 8 cicluri.
- Brațul cu placebo: placebo neoadjuvant în Ziua 1 în asociere fie cu cisplatină 75 mg/m² fie cu carboplatină ASC 5 mg/ml/minut și pemetrexed 500 mg/m² sau paclitaxel 175 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, timp de 3 sau 4 cicluri. După intervenția chirurgicală, s-a administrat placebo adjuvant o dată la 6 săptămâni timp de până la 8 cicluri.

Pacienților cu histologie non-scuamoasă li s-a administrat pemetrexed, în timp ce pacienților cu histologie scuamoasă li s-a administrat paclitaxel, în timp ce alegerea cisplatinei sau carboplatinei a fost decisă de investigatori pentru toți pacienții. Dacă a fost indicată, pacienților li s-a administrat radioterapie adjuvantă postoperatorie înainte de tratamentul adjuvant cu tislelizumab sau placebo. Administrarea tislelizumabului și a chimioterapiei a continuat până la finalizarea tratamentului, progresia bolii, apariția EA inacceptabile, deces, sau decizia pacientului și/sau a investigatorului de a întrerupe tratamentul de studiu.

Criteriile finale de evaluare primare duale au fost supraviețuirea fără evenimente (SFE) conform unei evaluări independente efectuate la nivel central în regim orb (*blinded independent central review* – BICR) și rata de răspuns patologic major (RPM) conform unei evaluări patologice independente în regim orb (*blinded independent pathological review* – BIPR). Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus rata de răspuns complet patologic (RCp) conform BIPR și supraviețuirea generală (SG).

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele 2 brațe de tratament. Caracteristicile inițiale pentru toți cei 453 de pacienți randomizați au fost: vârsta mediană de 62 de ani (interval: 30 până la 80 de ani); 40% dintre pacienți aveau vârsta ≥65 de ani; 3,3% dintre pacienți aveau vârsta ≥75 de ani; 90,5% dintre pacienți erau bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China), 65,3% aveau un scor de performanță ECOG de 0; 84,5% erau fumători actuali sau foști fumători; 78,1% aveau histologie scuamoasă diagnosticată; 58,5% aveau boală în stadiul IIIA; 57,8% aveau o expresie a PD-L1 ≥1%.

84,1% dintre pacienții din brațul cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină au suportat o intervenție chirurgicală definitivă, comparativ cu 76,2% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie care conține săruri de platină.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a RPM, SFE, RCp și SG la pacienții randomizați în brațul cu tislelizumab comparativ cu brațul cu placebo.

La analiza interimară prespecificată a SFE (data centralizării datelor: 21 august 2023), RR pentru SFE a fost de 0,56 (ÎI 95%: 0,40, 0,79, valoare p unilaterală de 0,0003), iar perioada mediană de urmărire a SG conform metodologiei Kaplan-Meier inverse a fost de 24,6 luni în brațul cu tislelizumab și 22,7 luni în brațul cu placebo.

Tabelul 3, Figura 1 și Figura 2 sintetizează rezultatele privind eficacitatea.

La analiza finală prespecificată (data centralizării datelor: 07 martie 2025), perioada mediană de urmărire a SG conform metodologiei Kaplan-Meier inverse a fost de 43,3 luni (ÎI 95%: 41,2, 44,6) în brațul cu tislelizumab și 41,6 luni (ÎI 95%: 39,9, 43,8) în brațul cu placebo.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-315¹

	Brațul cu tislelizumab (N = 226)	Brațul cu placebo (N = 227)
Supraviețuire fără evenimente		
Evenimente, n (%)	72 (31,9)	98 (43,2)
Mediană (luni) (ÎI 95%)	NR (50,3, NE)	30,6 (16,6, 45,3)
RR (ÎI 95%) ^a	0,58 (0,43, 0,79)	
Răspuns patologic major		
n (%)	127 *56,2)	34 (15)
ÎI 95% ^c	(49,5, 62,8)	(10,6, 20,3)
Diferență, % (ÎI 95%) ^d	41,1 (33,2, 49,1)	
Valoare p ^e	<0,0001	
Supraviețuire generală		
Decese, n (%)	52 (23,0)	70 (30,8)
Mediană (luni) (ÎI 95%)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
RR (ÎI 95%) ^a	0,65 (0,45, 0,93)	
Valoare p ^e	0,0093	

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ, NE = nu se poate estima, NR = nu a fost atinsă

Pacienții fără intervenție chirurgicală sau rezultate patologice au fost considerați nerespondenți.

¹ Analiza finală prespecificată a RPM s-a bazat pe datele colectate până la data limită de 20 februarie 2023, iar analiza finală prespecificată a SFE și a SG s-a bazat pe datele colectate până la data limită de 07 martie 2025.

^a Riscul relativ și ÎI de 05% au fost estimate utilizând un model de regresie Cox stratificat în funcție de histologie, stadiul bolii și expresia PD-L1 din tehnologia de răspuns interactiv (IRT).

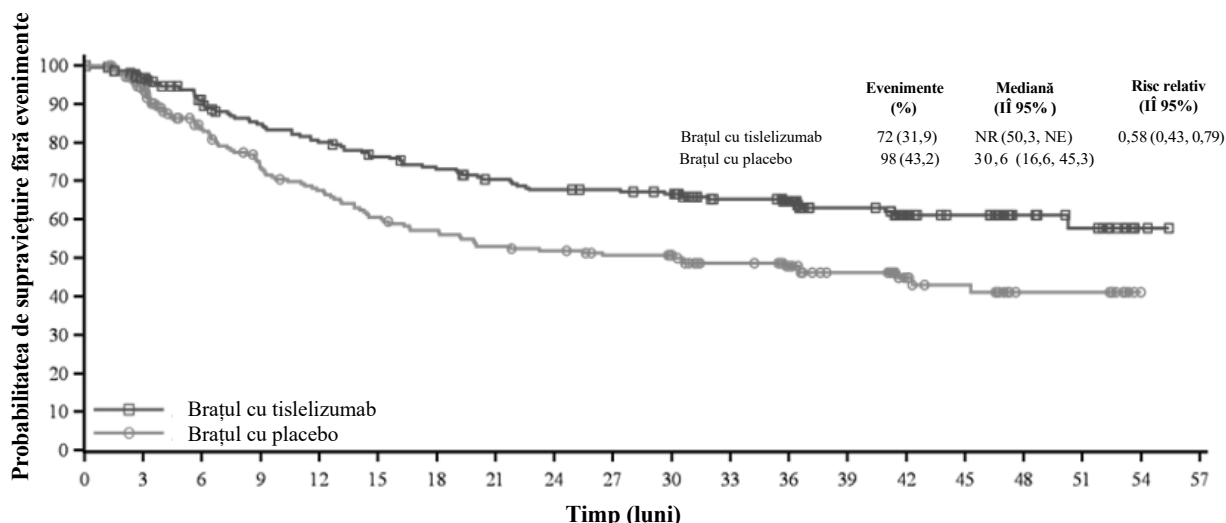
^b Valoare p a fost calculată utilizând un test de tip log-rank stratificat în funcție de histologie, stadiul bolii și expresia PD-L1 din IRT.

^c ÎI 95% a fost estimat utilizând metoda Clopper-Pearson.

^d Diferența în de risc comun Mantel-Haenszel a fost estimată împreună cu ÎI de 95% aferente construite printr-o aproximare normală și estimatorul de varianță Sato stratificat în funcție de histologie, stadiul bolii și expresia PD-L1 din IRT.

^e Valoarea p a fost obținută prin metoda Cochral-Mantel-Haenszel stratificată în funcție de histologie, stadiul bolii și expresia PD-L1 din IRT.

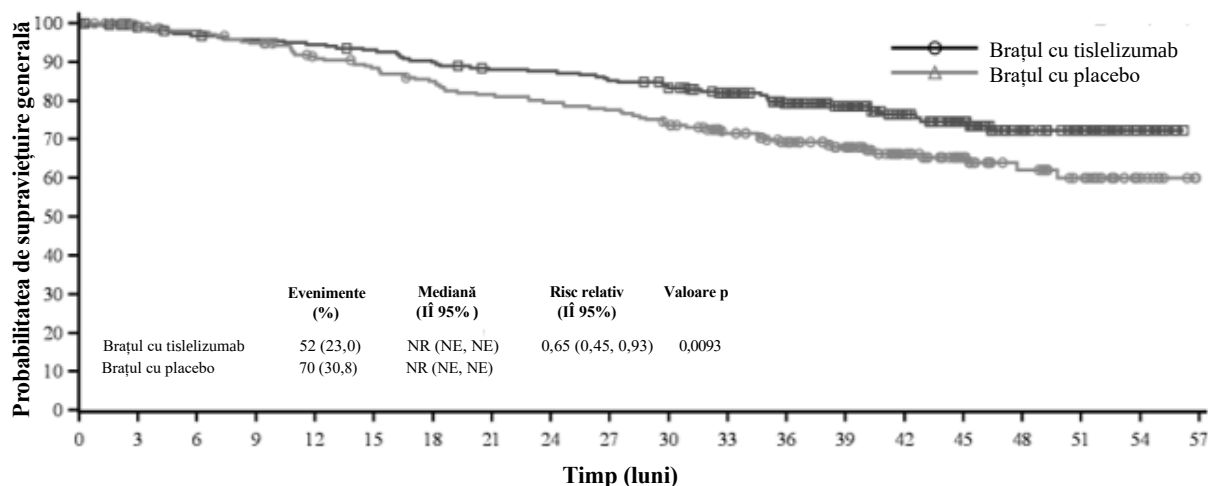
Figura 1 Grafic Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente în studiul BGB-A317-315



Număr la risc

Brațul cu tislelizumab	226	196	176	161	152	143	136	128	123	121	117	101	92	69	49	39	21	17	2	0
Brațul cu placebo	227	187	149	128	117	105	98	91	88	83	79	69	59	47	29	22	11	11	0	0

Figura 2 Grafic Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în studiul BGB-A317-315



Număr la risc

Brațul cu tislelizumab	226	218	212	209	206	202	195	189	188	183	176	163	143	121	91	69	47	36	15	0
Brațul cu placebo	227	214	207	199	186	180	172	165	161	157	148	131	117	98	73	51	34	26	9	0

O analiză pe subgrupuri a fost efectuată în studiul BGB-A317-315 la pacienții cu PD-L1 $\geq 1\%$ (brațul cu tislelizumab [n=130; 58%] față de brațul cu placebo [n=132; 58%]) și PD-L1 $< 1\%$ (care exclude o valoare neevaluabilă/nedeterminată) (brațul cu tislelizumab [n=89; 39%] față de brațul cu placebo [n=84; 37%]). RR pentru SFE a fost de 0,53 (Î 95%: 0,35, 0,79) la pacienții cu PD-L1 $\geq 1\%$ și 0,70 (Î 95%: 0,43, 1,14) la pacienții cu PD-L1 $< 1\%$. RR pentru SG a fost de 0,61 (Î 95%: 0,38, 0,98) la pacienții cu PD-L1 $\geq 1\%$ și 0,91 (Î 95%: 0,50, 1,64) la pacienții cu PD-L1 $< 1\%$.

Tratamentul de primă intenție al NSCLC non-scuamos: BGB-A317-304

BGB-A317-304 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, care a investigat

eficacitatea și siguranța tislelizumab în asociere cu platină-pemetrexed comparativ cu platină-pemetrexed în monoterapie ca tratament de primă intenție la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu NSCLC non-scuamos în stadiu avansat local, care nu au fost eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioterapie pe bază de platină, sau cu NSCLC non-scuamos în stadiu metastatic.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningiene active, mutații EGFR cunoscute sau translocatii ALK sensibile la terapiile țintite cu inhibitori disponibili, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

Un total de 334 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg în asociere cu pemetrexed 500 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut sau cisplatin 75 mg/m² (brațul T+PP, N = 223) sau pemetrexed 500 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut sau cisplatin 75 mg/m² (brațul PP, N = 111). Alegerea platinei (cisplatin sau carboplatin) a fost decizia investigatorului.

Tratamentul a fost administrat în decursul unui ciclu de 3 săptămâni. După administrarea a 4, 5 sau 6 cicluri de chimioterapie sau tislelizumab în asociere cu chimioterapie, la decizia investigatorului, pacienților din brațul T+PP li s-a administrat tislelizumab 200 mg în asociere cu pemetrexed 500 mg/m² în decursul unui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile; pacienților din brațul PP li s-a administrat pemetrexed 500 mg/m² în monoterapie până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, iar celor cu progresie a bolii confirmată de Comitetul Independent de Examinare (*Independent Review Committee* - IRC) li s-a oferit opțiunea de a trece la administrarea tislelizumab în monoterapie în decursul unui ciclu de 3 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 în celulele tumorale (*tumour cells* - TC) (<1% față de 1% până la 49% față de ≥50%) și stadiul bolii (IIIB față de IV), conform clasificării din American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 7-a a Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat, printr-o tehnică de colorare, prezența PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 6 luni, apoi la fiecare 9 săptămâni în următoarele 6 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile de bază ale pacienților din studiul BGB-A317-304 au fost: vârsta mediană de 61 de ani (interval: 25-75), 29% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 74% bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China); 23,4% cu ECOG PS de 0 și 76,6% cu ECOG PS de 1; 18,3% cu stadiu de boală IIIB; 26,6% cu status necunoscut al rearanjării ALK și 73,4% cu rearanjare ALK negativă; 36,2% nu au fumat niciodată; 5,4% cu metastaze cerebrale. Caracteristicile de vârstă, sex, status ECOG PS, stadializare, fumător, scor TC PD-L1 și tratamente antineoplazice anterioare au fost distribuite uniform între brațele de tratament.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform RECIST v1.1 și conform IRC în cadrul analizei intenției de tratament (*intent to treat* - ITT). Obiectivele secundare privind eficacitatea au inclus supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) conform IRC și conform investigatorului.

Studiul și-a atins obiectivul final principal la analiza interimară (data centralizării datelor de 23 ianuarie 2020), prin ameliorarea semnificativă statistic a SFP la nivelul T+PP în comparație cu PP. Riscul relativ stratificat a fost de 0,65 (Î 95%: 0,47, 0,91; p = 0,0054), cu o medie a SFP de 9,7 luni cu T+PP și 7,6 luni cu PP. Perioadele mediane de urmărire a SG pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 9,9 luni în brațul cu T+PP și de 9,7 luni în brațul cu PP.

Rezultatele eficacității din analiza finală (data centralizării datelor de 26 octombrie 2020) au coincis cu cele ale analizei interimare. La analiza finală, perioadele mediane de urmărire a SG pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 18,4 luni în brațul cu T+PP și de 18,0 luni în brațul cu PP.

Dintre cei 334 de pacienți din studiul BGB-A317-304, 110 pacienți, respectiv (33%), au avut o expresie a PD-L1 în celulele tumorale $\geq 50\%$. Dintre aceștia, 74 de pacienți s-au aflat în grupul cu tislelizumab și chimioterapie, iar 36 de pacienți s-au aflat în grupul cu placebo și chimioterapie. Rezultatele eficacității la pacienții cu expresie a PD-L1 în celulele tumorale $\geq 50\%$ din analiza finală sunt prezentate în Tabelul 4 și curba Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în Figurile 3 și, respectiv, 4.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-304 la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq 50\%$

Obiectiv final	Tislelizumab + Pemetrexed + Platină (n = 74)	Pemetrexed + Platină (n = 36)
SFP		
Evenimente, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Risc relativ stratificat ^a (Î 95%)	0,31 (0,18, 0,55)	
SG		
Decese, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
SG mediană (luni) (Î 95%)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Risc relativ stratificat ^a (Î 95%)	0,39 (0,22, 0,71)	
Cel mai bun răspuns general, n (%) ^b		
RRO ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
Î 95% ^c	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
DR ^b		
DR mediană (luni) (Î 95%)	NE (13,2, NE)	8,5 (3,3, NE)
SFP = supraviețuire fără progresia bolii; Î = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală; RRO = rata răspunsului obiectiv; DR = durata răspunsului; NE = nu se poate estima. Medianele au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier, cu Î 95% estimat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley.		
^a Riscul relativ a fost estimat din modelul stratificat Cox cu grupa în care s-a administrat pemetrexed+platină ca grupă de referință și stratificat în funcție de stadiul bolii (IIIB față de IV).		
^b SFP s-a bazat pe evaluarea IRC și RRO/DR s-a bazat pe răspunsul confirmat de IRC.		
^c Î 95% a fost calculat utilizând metoda Clopper-Pearson.		

Figura 3 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în BGB-A317-304 la pacienți cu PD-L1 $\geq 50\%$

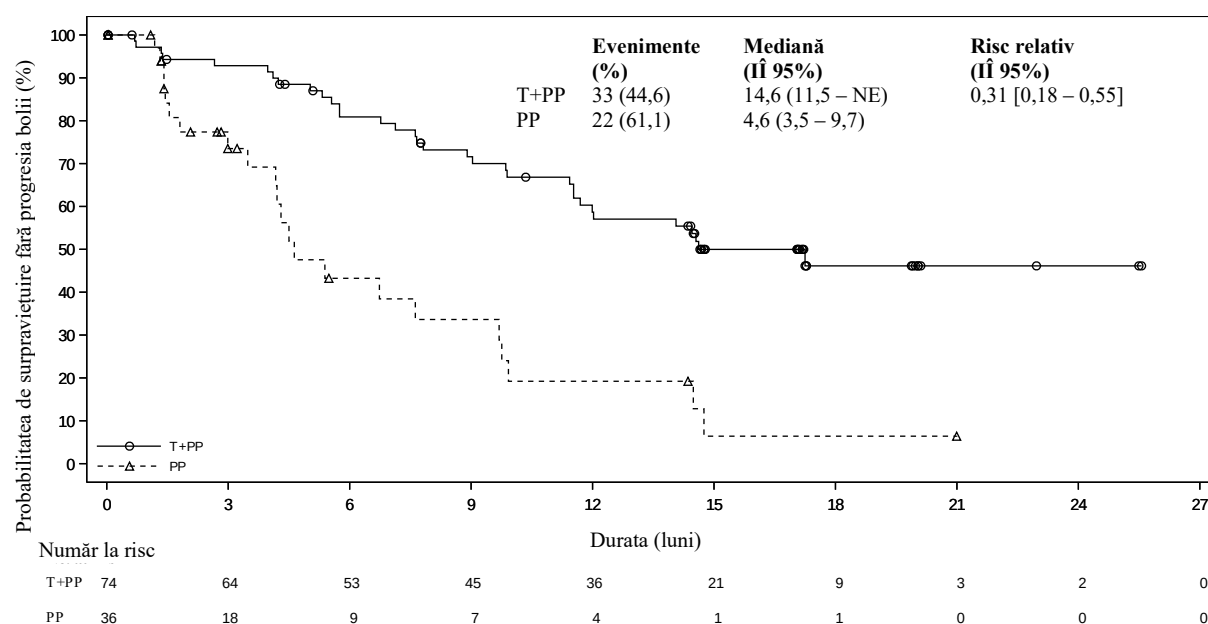
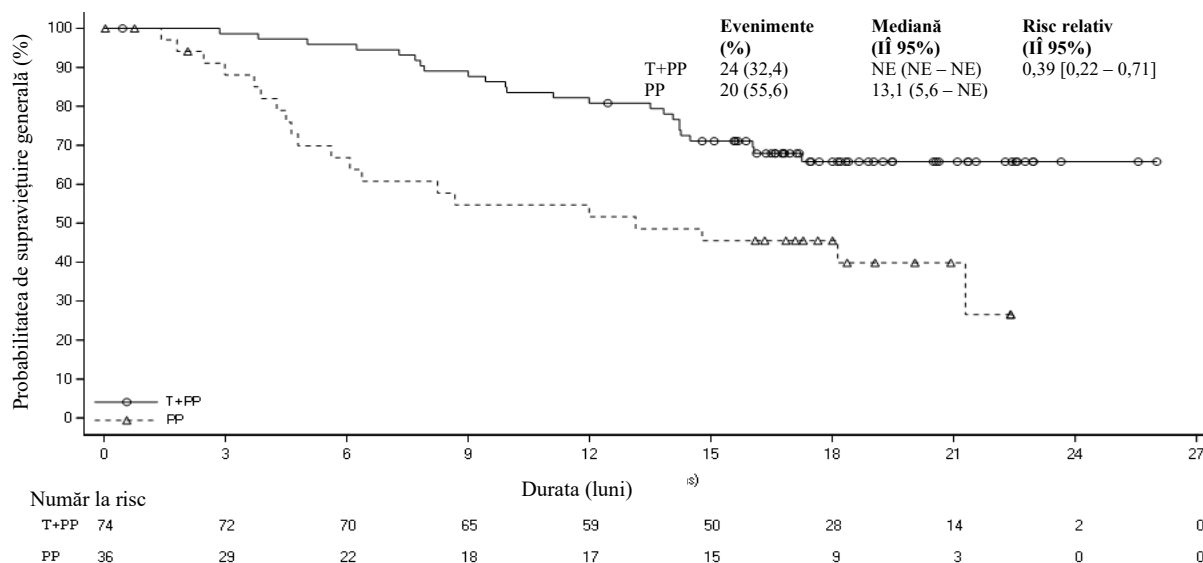


Figura 4 Grafic Kaplan-Meier pentru SG în BGB-A317-304 la pacienții cu PD-L1 $\geq 50\%$



Tratamentul de primă intenție al NSCLC non-scuamos: BGB-A317-307

BGB-A317-307 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, desfășurat pentru a compara eficacitatea și siguranța tislelizumab în asociere cu paclitaxel plus carboplatin sau nab-paclitaxel plus carboplatin comparativ cu paclitaxel plus carboplatin în monoterapie, ca tratament de primă intenție la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu NSCLC non-scuamos în stadiu avansat local, care nu au fost eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioterapie pe bază de platină, sau cu NSCLC non-scuamos în stadiu metastatic.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningiene active, mutații EGFR cunoscute sau translocatii ALK sensibile la terapiile țintite cu inhibitori disponibili, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

Un total de 360 pacienți au fost randomizați (1:1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg în asociere cu paclitaxel 175 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/min (brațul de tratament T+PC, N = 120), sau tislelizumab 200 mg în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut (brațul de tratament T+nPC, N = 119), sau paclitaxel 175 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut (brațul de tratament PC, N = 121).

Tratamentul a fost administrat într-un ciclu de 3 săptămâni, până când pacientul a finalizat administrarea a 4 până la 6 cicluri de chimioterapie sau tislelizumab în asociere cu chimioterapie, la decizia investigatorului. Pacienților din brațele de tratament T+nPC și T+PC li s-a administrat tislelizumab până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților din brațul PC care au prezentat progresia bolii li s-a oferit opțiunea de a trece la administrarea tislelizumab în monoterapie într-un ciclu de 3 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 în celulele tumorale (TC) (<1% față de 1% până la 49% față de $\geq 50\%$) și stadiul bolii (IIIB față de IV), conform clasificării din American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 7a a Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat, printr-o tehnică de colorare, prezența PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni pentru primele 6 luni, apoi la fiecare 9 săptămâni pentru restul perioadei din primul an, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii.

Caracteristicile de bază ale populației în studiu au fost: vârsta mediană de 62.0 ani (interval: 34 până la 74), 35,3% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 91,7% bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China), 23,6% cu ECOG PS de 0 și 76,4% cu ECOG PS de 1; 33,9% diagnosticați în stadiul IIIB și

66,1% în stadiul IV la momentul inițial; 16,4% nu au fumat niciodată; 38,3% cu scor TC PD-L1 <1%, 25,3% cu scor TC PD-L1 ≥1% și ≤49%, 34,7% cu scor TC PD-L1 ≥50%. Caracteristicile de vârstă, sex, status ECOG PS, stadializare, fumător, scor TC PD-L1 și tratamente antineoplazice anterioare au fost distribuite uniform între brațele de tratament.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform evaluării IRC conform RECIST v1.1 în analiza ITT, care a fost testată secvențial în brațele T+PC față de PC și brațele T+nPC față de PC. Obiectivele secundare privind eficacitatea au inclus supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) conform IRC și conform investigatorului.

Studiul și-a atins obiectivul final principal la analiza interimară (data centralizării datelor de 6 decembrie 2019), prin ameliorarea semnificativă statistic a SFP la administrarea tislelizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatin (brațul T+PC) și a tislelizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatin (brațul T+nPC) în comparație cu paclitaxel și carboplatin în monoterapie (brațul PC). RR stratificat (brațul T+PC față de brațul PC) a fost de 0,48 (95% ÎI: 0,34, 0,69; p <0,0001). RR stratificat (brațul T+nPC față de brațul PC) a fost de 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64; p <0,0001). SFP mediană a fost de 7,6 luni în brațul T+PC, 7,6 luni în brațul T+nPC și 5,4 luni în brațul PC. Perioadele mediane de urmărire a SG pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 8,8 luni în brațul cu T+PC, de 8,8 luni în brațul cu T+nPC și de 8 luni în brațul cu PC.

Analiza finală (data centralizării datelor de 30 septembrie 2020) a demonstrat rezultatele constante, comparabile cu cele ale analizei interimare. La analiza finală, perioadele mediane de urmărire a SG pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 18,8 luni în brațul cu T+PC, de 18,9 luni în brațul cu T+nPC și de 18,1 luni în brațul cu PC.

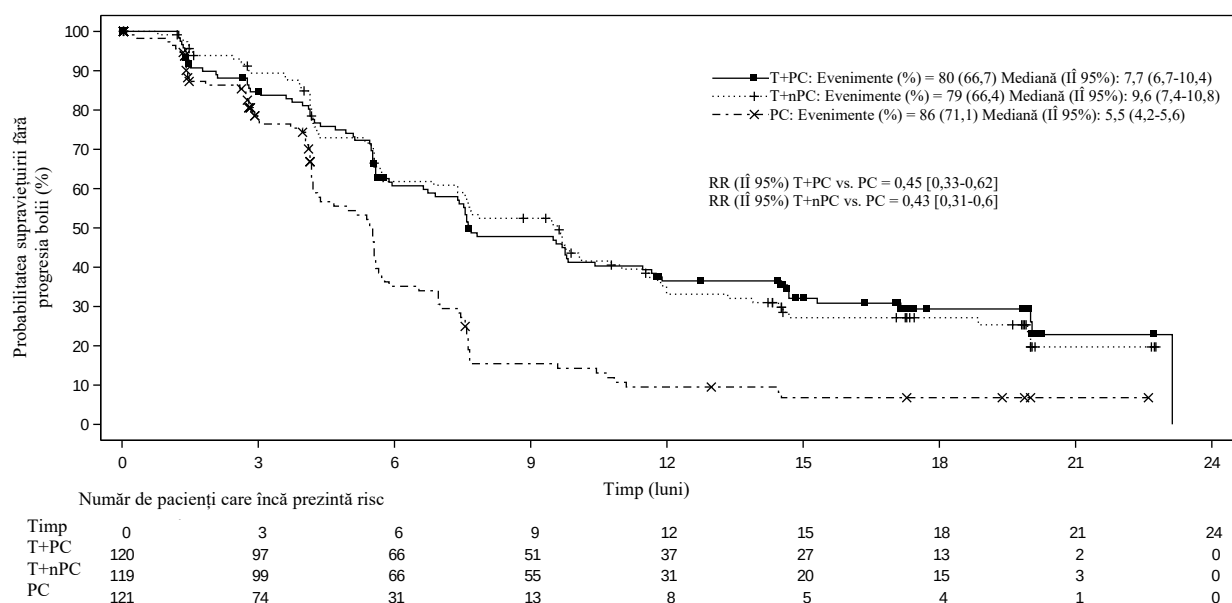
Rezultatele privind eficacitatea la nivelul analizei finale sunt indicate în Tabelul 5, Figura 5 și Figura 6.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-307

Obiectiv final	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 119)	Paclitaxel + Carboplatin (N = 121)
SFP			
Evenimente, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
SFP mediană (luni) (ÎI 95%)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Risc relativ stratificat ^a (ÎI 95%)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
SG			
Decese, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
SG mediană (luni) (ÎI 95%)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Risc relativ stratificat (ÎI 95%)	0,68 (0,45, 1,01)	0,752 (0,50, 1,12)	-
RRO^b			
RRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
ÎI 95%	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
DR^b			
DR mediană (luni) (ÎI 95%)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
SFP = supraviețuire fără progresia bolii; ÎI = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală; RRO = rata răspunsului obiectiv; DR = durata răspunsului; NE = nu se poate estima.			
^a Stratificat conform factorilor de stratificare: stadiul bolii (IIIB față de IV) și expresia PD-L1 în celula tumorală (≥50% TC față de 1% până la 49% TC față de <1% TC).			
^b SFP s-a bazat pe evaluarea IRC, iar RRO/DR s-a bazat pe răspunsul confirmat de IRC			

Figura 5 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în cadrul studiului BGB-A317-307 conform IRC

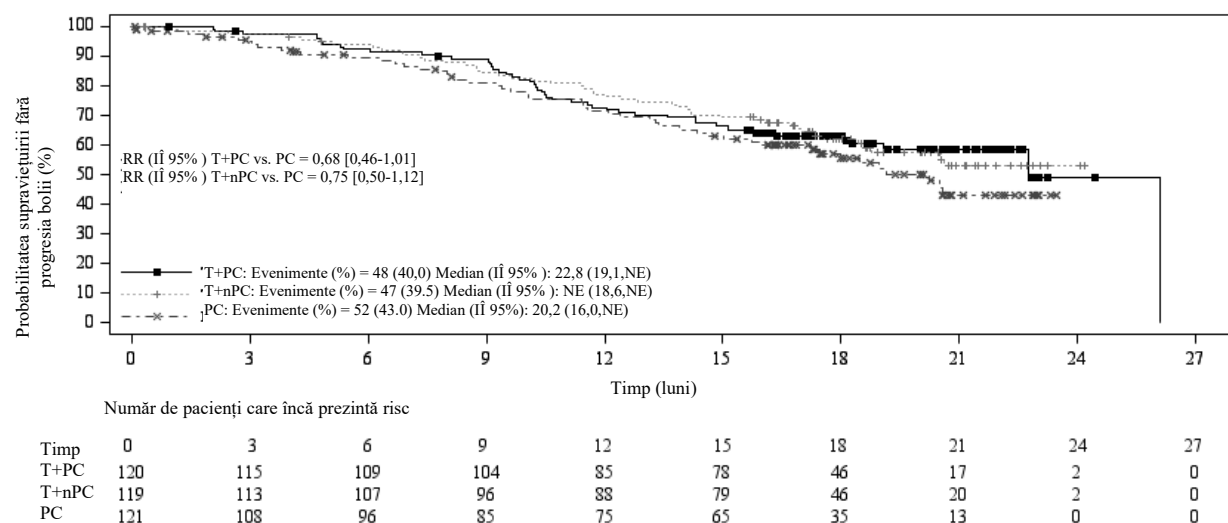
Brațul T+PC față de brațul T+nPC față de brațul PC



ÎI = interval de încredere; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin.

Figura 6 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în cadrul studiului BGB-A317-307

Brațul T+PC față de brațul T+nPC față de brațul PC



ÎI = interval de încredere; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin, NE – nu se poate estima

Analizele de subgrup au demonstrat un efect constant al tratamentului în ce privește SFP în subgrupurile demografice și de prognostic majore, inclusiv expresia PD-L1 <1%, 1 până la 49% și ≥50% și stadiile bolii IIIB și IV:

- pentru T+PC, cu SFP a SG de 0,57 (95% ÎI, RR = 0,34, 0,94) pentru PD-L1 <1%, 0,40 (95% ÎI, RR = 0,21, 0,76) pentru 1 până la 49% și 0,44 (95% ÎI, RR = 0,26, 0,75) pentru ≥50%
- pentru T+nPC, cu SFP a SG de 0,65 (95% ÎI, RR = 0,40, 1,06) pentru PD-L1 <1%, 0,40 (95% ÎI, RR = 0,22, 0,74) pentru 1 până la 49% și 0,33 (95% CI, RR = 0,18, 0,59) pentru ≥50%

NSCLC tratat anterior: BGB-A317-303

BGB-A317-303 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, care a investigat eficacitatea și siguranța tislelizumab comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC în stadiu avansat local (scuamos sau non-scuamos), care au prezentat progresia bolii pe parcursul administrării unei scheme anterioare de tratament pe bază de platină sau după administrarea acesteia.

Studiul a exclus pacienții cu mutații EGFR cunoscute sau translocatii ALK, cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai PD-(L)1 sau tratament cu inhibitori ai CTLA-4, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

În total 805 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg intravenos, la interval de 3 săptămâni (n = 535) sau docetaxel 75 mg/m² intravenos, la interval de 3 săptămâni (n = 270). Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos față de non-scuamos), linii terapeutice (de a doua intenție sau de a treia intenție) și expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale (TC) (≥25% față de <25%). Administrarea docetaxel și tislelizumab a continuat până la progresia bolii, conform evaluării de către investigator și conform RECIST v1.1 sau până la apariția toxicității inacceptabile. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat, printr-o tehnică de colorare, prezența PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 9 săptămâni timp de 52 săptămâni după randomizare, și au continuat ulterior la interval de 12 săptămâni. Statusul supraviețuirii a fost urmărit la fiecare 3 luni de la întreruperea tratamentului de studiu.

Caracteristicile de bază ale populației în studiu au fost: vârsta mediană de 61 ani (interval: 28 până la 88), 32,4% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, 3,2% vârsta de 75 ani sau peste această vârstă; 77,3% bărbați; 17,0% caucazieni și 79,9% asiatici; 20,6% cu status ECOG PS de 0 și 79,4% cu status ECOG PS de 1; 85,5% cu boală în stadiu metastatic; 30,3% nu au fumat niciodată; 46,0% cu histologie scuamoasă și 54,0% cu histologie non-scuamoasă; 65,8% cu status EGFR de tip sălbatic și 34% cu status EGFR necunoscut; 46,1% cu status ALK de tip sălbatic și 53,9% cu status ALK necunoscut; 7,1% cu metastaze cerebrale tratate anterior.

57,0% dintre pacienți au prezentat un scor PD-L1 TC <25% și 42,5% au prezentat un scor PD-L1 TC ≥25%. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior o schemă dublă de tratament cu platină: la 84,7% dintre pacienți s-a administrat anterior o schemă de tratament, la 15,3% s-au administrat anterior două scheme de tratament.

Obiectivele finale principale duble privind eficacitatea au fost SG în seturile de analiză ITT și scorul TC PD-L1 ≥25%. Obiectivele finale suplimentare privind eficacitatea au inclus SFP, RRO și DR evaluate de investigator.

BGB-A317-303 a îndeplinit obiectivele finale principale duble ale SG în seturile de analiză ITT și PD-L1 ≥25%. La analiza interimară prespecificată (data centralizării datelor de 10 august 2020), populația ITT a prezentat ameliorarea semnificativă statistic a SG. Rezultatele au favorizat brațul cu tislelizumab (stratificare RR = 0,64; ÎI 95%: 0,53, 0,78; p < 0,0001). SG mediană a fost de 17,2 luni pentru brațul cu tislelizumab și 11,9 luni pentru brațul cu docetaxel. Perioadele mediane de urmărire pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 19,5 luni în brațul cu tislelizumab și de 17,0 luni în brațul cu docetaxel. La finalul analizei (data centralizării datelor 15 iulie 2021), ameliorarea semnificativă clinic a SG a fost observată la setul de analiză a PD-L1 ≥25% care favorizează brațul cu tislelizumab (RR = 0,53; 95% ÎI: 0,41, 0,70; p < 0,0001), SG mediană fiind de 19,3 luni pentru brațul cu tislelizumab și 11,5 luni pentru brațul cu docetaxel. Perioada mediană a urmăririi pe baza metodologiei Kaplan-Meier la analiza finală a fost de 31,1 luni în brațul cu tislelizumab și de 27,9 luni în brațul cu docetaxel.

Analiza finală (data centralizării datelor de 15 iulie 2021) a evidențiat rezultate privind eficacitatea în rândul populației ITT constante, comparabile cu cele ale analizei interimare.

Tabelul 6 și Figura 7 sintetizează rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-303 (set de analiză ITT) la analiza finală.

Tabelul 6 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-303

Obiectiv final	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
SG		
Decese, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
SG mediană (luni) (Î 95%)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Risc relativ (Î 95%) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
SFP		
Evenimente, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Risc relativ ^a (Î 95%)	0,63 (0,53, 0,75)	
RRO (%) (Î 95%)^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
DR^c		
DR mediană (luni) (Î 95%)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)

SG = supraviețuire generală; Î = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RRO = rata răspunsului obiectiv; DR = durata răspunsului.

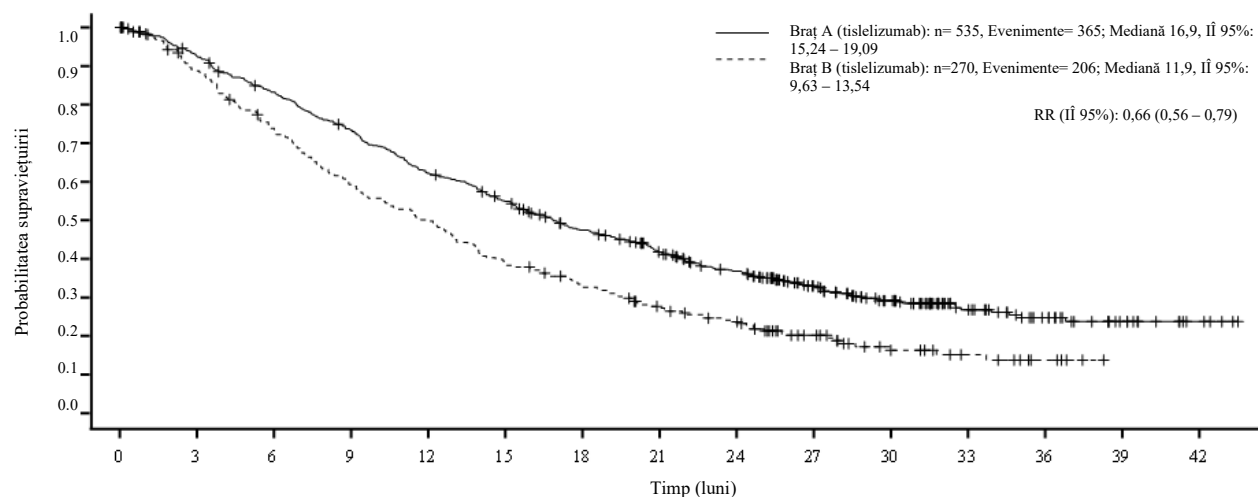
Medianele au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier, cu Î 95% estimat utilizând metoda Brookmeyer and Crowley.

^a Riscul relativ a fost estimat din modelul stratificat Cox, cu grupul în care s-a administrat docetaxel ca grup de referință.

^b Stratificat conform factorilor de stratificare: histologie (scuamos față de non-scuamos), linii de terapie (de a doua intenție față de a treia intenție) și expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale (scor PD-L1 ≥25% față de scor PD-L1 <25%).

^c Confirmat de investigator.

Figura 7 Grafic Kaplan-Meier pentru SG în cadrul studiului BGB-A317-303 (setul de analiză ITT)



Număr de pacienți cu risc

Temp:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Braț A	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
Braț B	270	227	187	150	126	99	80	64	52	32	17	11	5	0	

Analizele de subgrup prespecificate au demonstrat un efect constant al tratamentului privind SG în favoarea tislelizumab în subgrupurile majore demografice și de prognostic.

Tabelul 7 sintetizează rezultatele privind eficacitatea pentru SG în funcție de expresia tumorală a PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) în analizele de subgrup prespecificate.

Tabelul 7 Rezultatele privind eficacitatea prin prisma SG în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (<25% TC, ≥25% TC) în cadrul studiului BGB-A317-303

	Brațul cu tislelizumab	Brațul cu docetaxel
	N = 535	N = 270
Expresia PD-L1 în celule tumorale <25%, n	307	152
Evenimente, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
SG mediană (luni) (Î 95%)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Risc relativ ^a (Î 95%)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expresia PD-L1 în celule tumorale ≥25%, n	227	115
Evenimente, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
SG mediană (luni) (Î 95%)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Risc relativ ^a (Î 95%)	0,54 (0,41, 0,71)	
^a Risc relativ si Î 95% asociat au fost estimate din modelul nestratificat Cox.		

Cancer pulmonar cu celule mici

Tratamentul de primă linie al SCLC în stadiu extins: BGB-A317-312

BGB-A317-312 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, multicentric, de fază 3, pentru a compara eficacitatea și siguranța tislelizumab în asociere cu cisplatină sau carboplatină plus etopozidă versus placebo în asociere cu cisplatină sau carboplatină plus etopozidă ca tratament de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins (ES-SCLC).

Studiul a inclus pacienți cu diagnostic confirmat histologic sau citologic de ES-SCLC cărora nu li s-a administrat niciun tratament sistemic anterior pentru ES-SCLC și status de performanță ECOG 0 sau 1.

În total 457 de pacienți au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra:

- Brațul cu tislelizumab + chimioterapie: tislelizumab 200 mg plus ASC carboplatină 5 mg/ml/min sau cisplatină 75 mg/m² în ziua 1 și etopozidă 100 mg/m² intravenos în zilele 1, 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 21 de zile timp de maximum 4 cicluri.
- Brațul cu placebo + chimioterapie: placebo plus carboplatină ASC 5 mg/ml/min sau cisplatină 75 mg/m² în ziua 1 și etopozidă 100 mg/m² intravenos în zilele 1, 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 21 de zile timp de maximum 4 cicluri.

Alegerea agentului cu platină (cisplatină sau carboplatină) a fost la latitudinea investigatorului.

Tislelizumab 200 mg în monoterapie sau placebo a continuat la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii, pierderea beneficiului clinic, toxicitate inacceptabilă.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statutul de performanță ECOG (0 versus 1), chimioterapia aleasă de investigator (carboplatină versus cisplatină) și metastazele cerebrale (da versus nu).

Criteriul final de evaluare principal a fost supraviețuirea globală (SG) în setul de analiză cu intenția de tratament. Criteriile de evaluare finale secundare de eficacitate au inclus supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată de investigator, rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DoR) conform RECIST v1.1.

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele 2 brațe de tratament. Caracteristicile inițiale pentru toți cei 457 de pacienți randomizați au fost: vârsta mediană de 62 de ani (interval: 31 până la 78 de ani); 37,2% aveau vârsta de ≥65 de ani; 81,4% bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China), 84,9% cu ECOG PS de 1; 1,1% au avut antecedente de metastaze cerebrale; 79% au primit carboplatină la alegerea investigatorului; 62,6% erau fumători actuali; și 89,3% aveau boala în stadiul IV definit de AJCC ediția a 7-a.

La momentul analizei finale prespecificate (data limită 19 aprilie 2023), BGB-A317-312 a demonstrat

o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați la brațul cu tislelizumab plus chimioterapie comparativ cu brațul cu placebo plus chimioterapie. RR stratificat a fost de 0,75 (ÎI 95%: 0,61, 0,93; valoarea p unilaterală față de 0,004), cu o SG mediană de 15,5 luni în brațul cu tislelizumab plus chimioterapie, comparativ cu 13,5 luni în brațul cu placebo plus chimioterapie.

O analiză descriptivă actualizată (data limită 29 decembrie 2023) a indicat rezultate consistente în materie de eficacitate cu analiza finală. Timpii mediani de urmărire a SG prin metodologia Kaplan-Meier inversă au fost de 39,8 luni (ÎI 95%: 36,2 până la 41,4 luni) în brațul de tratament cu tislelizumab plus chimioterapie și de 36,4 luni (ÎI 95%: 35,0 până la 40,9 luni) în brațul placebo plus chimioterapie.

Rezultatele privind eficacitatea analizei actualizate sunt prezentate în Tabelul 8 și în Figura 8. Datele pentru pacienții cu metastaze cerebrale sunt prea limitate pentru a trage concluzii despre această populație.

Tabelul 8 Rezultate de eficacitate în BGB-A317-312 – Analiză actualizată

	Tislelizumab + Chimioterapie (N = 227)	Placebo + Chimioterapie (N = 230)
Supraviețuirea globală		
Decese, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Mediana (luni) (ÎÎ 95%) ^a	15,5 (13,5, 17,1)	13,5 (12,1, 14,9)
Rata de risc stratificată (ÎÎ 95%) ^b	0,78 (0,63, 0,95)	
Supraviețuire fără progresie		
Evenimente, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Mediana (luni) (ÎÎ 95%) ^a	4,7 (4,3, 5,5)	4,3 (4,2, 4,4)
Rata de risc stratificată (ÎÎ 95%) ^b	0,65 (0,53, 0,80)	
Rata generală de răspuns ^c , (%) (ÎÎ 95%) ^d	68,3 (61,8, 74,3)	61,7 (55,1, 68,0)
Durata mediană a răspunsului (luni) ^c (ÎÎ 95%) ^a	4,3 (4,1, 5,6)	3,7 (3,0, 4,1)

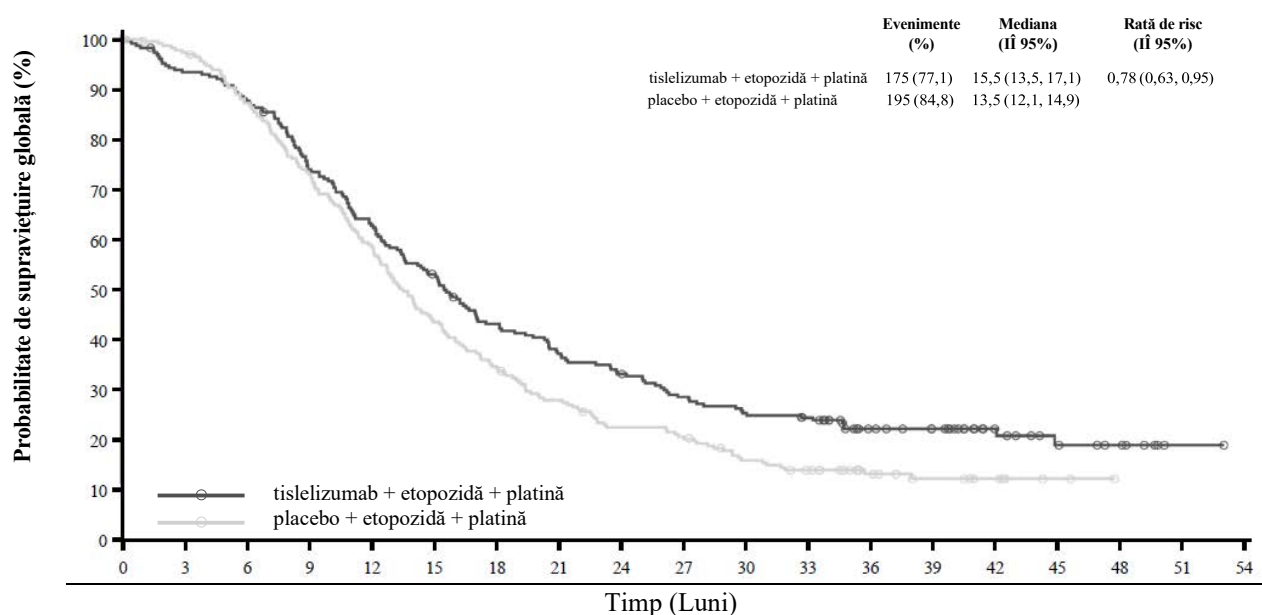
^a Mediana a fost estimată folosind metoda Kaplan-Meier, cu ÎI 95% estimat folosind metoda Brookmeyer și Crowley cu transformare logaritmică.

^b Rata de risc și ÎI 95% au fost estimate folosind un model de regresie Cox stratificat după performanța ECOG (1 vs 0) și platină (carboplatină vs cisplatina) cu placebo + chimioterapie ca grup de referință.

^c Răspunsurile obiective au fost confirmate conform RECIST v1.1.

^d ÎI 95% a fost estimat folosind metoda Clopper-Pearsonthod.

Figura 8: Graficul Kaplan-Meier a SG în BGB-A317-312



Număr expuși riscului:

tislelizumab + etopozidă + platină	227	211	198	166	141	118	95	82	73	62	55	51	33	28	16	10	7	1	0
placebo + etopozidă + platină	230	221	197	165	132	98	78	62	49	45	33	27	17	12	7	2	0	0	0

Adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (G/JEG)

Tratamentul de primă linie al adenocarcinomului G/GEJ: BGB-A317-305

BGB-A317-305 este un studiu de fază 3 randomizat, multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, care compară eficacitatea și siguranța tislelizumab plus platină și chimioterapie pe bază de fluoropirimidină versus placebo plus chimioterapie pe bază de platină și fluoropirimidină ca tratament de primă linie la pacienții cu adenocarcinom G/JEG local avansat nerezecabil sau metastatic.

Studiul a inclus numai pacienți cu adenocarcinom confirmat histologic și fără terapie sistemică anterioară pentru boala avansată. Este posibil ca pacienții să fi primit anterior terapie neoadjuvantă sau adjuvantă atât timp cât aceasta a fost finalizată și nu au prezentat o recidivă sau progresie a bolii timp de cel puțin 6 luni.

Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul lor de expresie tumorală a PD-L1, care a fost evaluat prospectiv la un laborator central prin scorul de pozitivitate a zonei tumorale (TAP), care este definit ca procentul total din zona tumorală (tumoră și orice stromă desmoplastică) acoperită de celule tumorale cu colorație a membranei PD-L1 (orice intensitate) și celule imune asociate tumorii cu colorație PD-L1 (orice intensitate), estimat vizual de medici anatomo-patologi folosind testul Ventana PD-L1 (SP263).

Studiul a exclus pacienții care aveau cancer cu celule scuamoase sau nediferențiat sau alt tip histologic de tip G/JEG și pacienții care aveau tumori cunoscute HER-2 pozitive.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (China [inclusiv Taiwan] versus Japonia și Coreea de Sud față de restul lumii [ROW, inclusiv SUA și Europa]), expresia PD-L1 (scorul TAP $\geq 5\%$ față de scorul TAP $< 5\%$), prezența metastazelor peritoneale (da versus nu) și opțiunea ICC (oxaliplatină plus capecitabină versus cisplatină plus 5-FU).

Pacienții au fost randomizați (raport 1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg sau placebo la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie pe bază de platină și fluoropirimidină într-un ciclu de 21 de zile. Tislelizumab (sau placebo) a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. După 24 de luni de tratament, terapia studiului poate fi continuată mai mult de doi ani dacă investigatorul consideră că acest lucru este în interesul pacientului pe baza unei evaluări a beneficiului clinic și a riscurilor potențiale.

Chimioterapia a constat din:

- oxaliplatină 130 mg/m² i.v. în ziua 1 și capecitabină 1 000 mg/m² pe cale orală de două ori pe zi timp de 14 zile consecutive, repetate la fiecare 3 săptămâni. Oxaliplatina a fost administrată timp de până la 6 cicluri, iar capecitabina a fost administrată ca terapie de întreținere la latitudinea investigatorului până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

sau

- cisplatină 80 mg/m² i.v. în ziua 1 și 5-FU 800 mg/m²/zi prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 24 de ore pe zi în zilele 1-5, repetată la fiecare 3 săptămâni. Cisplatina și 5-FU au fost administrate timp de până la 6 cicluri.

Criteriile finale principale de eficacitate au fost supraviețuirea globală (SG) în setul de analiză pozitivă PD-L1 (scor TAP $\geq 5\%$) și setul de analiză ITT (toți pacienții randomizați). Criteriile finale secundare de eficacitate au fost SFP, RRO și DoR, așa cum au fost evaluate de investigator conform RECIST v1.1, și calitatea vieții legate de starea de sănătate (HRQoL).

Evaluarea tumorii a fost efectuată aproximativ la fiecare 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni și apoi aproximativ la fiecare 9 săptămâni.

Un total de 997 de pacienți au fost randomizați fie în brațul tislelizumab + chimioterapie (n = 501), fie în brațul placebo + chimioterapie (n = 496). Dintre cei 997 pacienți, 546 (54,8%) au avut scorul TAP $\geq 5\%$ (tislelizumab + chimioterapie: n = 274; placebo + chimioterapie: n = 272), 931 (93,4%) au primit tratament cu oxaliplatină + capecitabină (tislelizumab + chimioterapie: n = 466; placebo + chimioterapie: n = 465).

La pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un scor TAP $\geq 5\%$, caracteristicile inițiale pentru populația studiului au fost: vârsta mediană de 62 de ani (interval: 23 până la 84), 39,2% vârsta de 65 de ani sau mai mult; 72,2% bărbați; 23,1% caucazieni și 73,8% asiatici; 33,7% cu ECOG PS de 0 și 66,3% cu ECOG PS de 1. Un total de 79,9% pacienți au avut localizarea tumorală primară a stomacului; 98,5% dintre pacienți au avut boală metastatică la momentul inițial; 43,6% și 39,7% dintre pacienți au avut metastaze hepatice și, respectiv, metastaze peritoneale.

La analiza intermediară prespecificată, BGB-A317-305 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați la brațul tislelizumab + chimioterapie comparativ cu brațul placebo + chimioterapie la pacienții cu scor TAP $\geq 5\%$. IR stratificat a fost de 0,74 (Î 95%: 0,59 până la 0,94; valoarea p unilaterală de 0,0056), cu o SG mediană de 17,2 luni în brațul tislelizumab + chimioterapie, comparativ cu 12,6 luni în brațul placebo + chimioterapie. Studiul a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la pacienții cu scor TAP $\geq 5\%$. IR stratificat a fost de 0,67 (Î 95%: 0,55 până la 0,83; valoarea p unilaterală $< 0,0001$), cu o SSP mediană de 7,2 luni pentru tislelizumab + chimioterapie, comparativ cu 5,9 luni pentru placebo + chimioterapie.

La analiza finală prespecificată, BGB-A317-305 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic pentru toți pacienții randomizați. IR stratificat a fost de 0,80 (Î 95%: 0,70 până la 0,92; valoarea p unilaterală de 0,0011), cu o SG mediană de 15,0 luni în brațul tislelizumab + chimioterapie, comparativ cu 12,9 luni în brațul placebo + chimioterapie. Rezultatele actualizate ale SG la pacienții cu scor TAP $\geq 5\%$ au fost în concordanță cu rezultatele analizei primare. Rezultatele finale ale eficacității analizei de la pacienții cu scor TAP $\geq 5\%$ sunt prezentate în Tabelul 9 și în Figura 9.

Tabelul 9 Rezultate de eficacitate la pacienții cu BGB-A317-305 cu scor TAP $\geq 5\%$ (analiză finală)

	Tislelizumab + chimioterapie (n = 274)	Placebo + chimioterapie (n = 272)
	Pacienți cu scor PD-L1 ≥5%	
Urmărirea mediană a studiului (luni) ^a	32,5	32,2
SG		
Deces, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Mediana ^b (luni) (Î 95%)	16,4 (13,6, 19,1)	12,8 (12,0, 14,5)
Indicele de risc ^c (Î 95%)	0,71 (0,58, 0,86)	
Valoare p ^{c,d}	0,0003 ^e	
SFP		
Progresia bolii sau deces, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Mediana ^b (luni) (Î 95%)	7,2 (5,8, 8,4)	5,9 (5,6, 7,0)
Indicele de risc ^c (Î 95%)	0,68 (0,56, 0,83)	
RRO (%) (Î 95%)	51,5 (45,4, 57,5)	42,6 (36,7, 48,8)

SG = supraviețuire globală; ÎÎ = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresie; RRO = rată de răspuns obiectiv.

^a Timpul median de urmărire a fost estimat prin metoda inversă Kaplan-Meier.

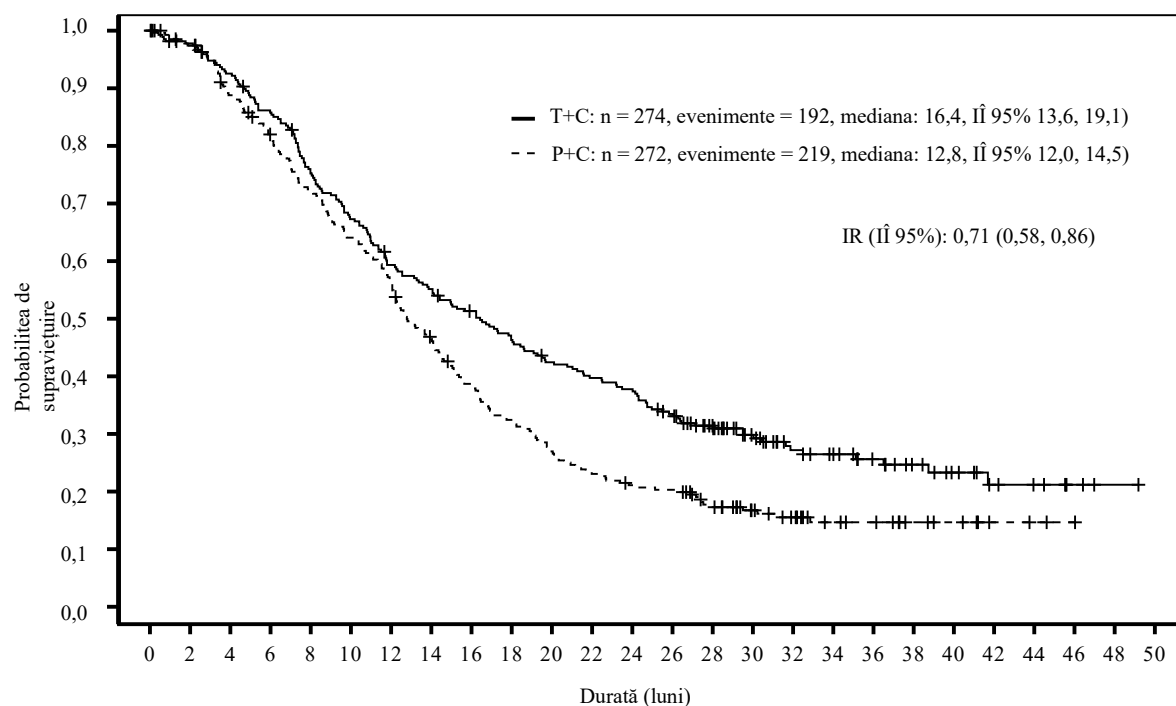
^b Medianele au fost estimate folosind metoda Kaplan-Meier cu ÎÎ 95% estimate folosind metoda Brookmeyer și Crowley.

^c Stratificat pe regiuni (Asia de Est versus SUA, Europa) și metastaze peritoneale.

^d Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat.

^e Valoarea nominală p.

Figura 9 Graficul Kaplan-Meier al SG la pacienții cu BGB-A317-305 cu scor TAP $\geq 5\%$ (analiză finală)



Număr de pacienți expuși riscului

Durată	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
T+C	274	263	247	228	199	178	156	145	133	120	109	102	97	84	68	50	38	34	27	19	14	9	7	3	1	0
P+C	272	261	236	215	190	168	148	120	99	83	69	59	53	51	39	29	23	16	14	9	7	3	2	1	0	0

T+C = Tislelizumab + chimioterapie, P+C = placebo + chimioterapie

Atât modelul de rang logaritm, cât și modelul de regresie Cox au fost stratificate pe regiuni (Asia de Est versus SUA, Europa) și prezența metastazelor peritoneale.

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (OSCC)

Tratamentul de primă linie al OSCC: BGB-A317-306

BGB-A317-306 este un studiu, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, global, de fază III, desfășurat pentru a compara eficacitatea tislelizumabului în asociere cu chimioterapie pe bază de platină versus placebo în asociere cu chimioterapie pe bază de platină la pacienții cu OSCC nerezecabil, local avansat, recurent sau metastatic.

În studiu au fost înrolați pacienți care nu au fost supuși chimioterapiei sau chirurgiei cu intenție curativă. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul de expresie tumorală a PD-L1. În situațiile în care au fost disponibile, speciile de țesut tumoral existent/recent prelevat au fost testate retrospectiv pentru a se identifica statusul expresiei PD-L1. Expresia PD-L1 a fost evaluată folosind scorul TAP (pozitivitatea ariei tumorale), definit ca procentul total al zonei tumorale (tumora și orice strom desmoplastic) acoperit de celule tumorale cu colorare a membranei PD-L1 la orice intensitate și de celule imune asociate tumorii cu colorație PD-L1 la orice intensitate, așa cum a fost estimat vizual utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP263).

Pacienții care au primit anterior tratament sistemic pentru boala avansată sau metastatică au fost excluși. A fost necesar un interval fără tratament de cel puțin 6 luni dacă pacientul a primit anterior terapie neoadjuvantă/adjuvantă cu chimioterapie pe bază de platină.

Studiul a exclus pacienții care prezentau dovezi de fistulă sau obstrucție esofagiană completă care nu putea fi supusă tratamentului.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (Asia [cu excepția Japoniei] versus Japonia versus restul lumii [ROW]), terapia definitivă anterioară (da versus nu) și chimioterapia aleasă de investigator (ICC; platină cu fluoropirimidină sau platină cu paclitaxel).

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg sau placebo la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapia aleasă de investigator (ICC) pe un ciclu de 21 de zile.

Regimul dublet de chimioterapie a constat din:

- platină (cisplatină [60 până la 80 mg/m² i.v. în ziua 1] sau oxaliplatină [130 mg/m² i.v. în ziua 1]) și o fluoropirimidină (5-FU [750 până la 800 mg/m² i.v. în zilele 1-5] sau capecitabină [1000 mg/m² oral de două ori pe zi în zilele 1-4]), sau
- platină (cisplatină [60-80 mg/m² i.v. în ziua 1 sau 2] sau oxaliplatină [130 mg/m² i.v. în ziua 1 sau 2]) și paclitaxel (175 mg/m² i.v. în ziua 1).

Pacienții au fost tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie sau placebo în asociere cu chimioterapie până la progresia bolii, conform evaluării de către investigator și conform RECIST versiunea 1.1 sau până la apariția toxicității inacceptabile. După 24 de luni de tratament, terapia de studiu a putut fi continuată peste doi ani dacă investigatorul a considerat că acest lucru este în interesul pacientului, pe baza unei evaluări a beneficiului clinic și a riscurilor potențiale.

Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, apoi la intervale de 9 săptămâni.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea generală (SG) la populația cu intenție de tratare (*intent to treat* - ITT). Obiectivele finale secundare privind eficacitatea au fost supraviețuirea fără progresia bolii (*progression-free survival* - PFS), rata de răspuns obiectiv (*objective response rate* - ORR), și durata răspunsului (*duration of response* - DoR), conform evaluării de către investigator și conform RECIST v1.1, OS în subgrupul PD-L1 pozitiv (scor TAP ≥10%) și calitatea vieții raportată la gradul de sănătate (*health-related quality of life* - HRQoL).

Un total de 649 pacienți au fost randomizați pentru li se administra tislelizumab în asociere cu chimioterapie (N = 326) sau placebo în asociere cu chimioterapie (N = 323). Dintre cei 649 de pacienți, 290 (44,7%) pacienți au primit platină + fluoropirimidină, 358 de pacienți au avut scor TAP ≥ 5%, 184 de pacienți au avut scor TAP < 5% și 107 pacienți au avut status PD-L1 necunoscut.

La pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un scor TAP ≥ 5%, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 63,0 ani (interval: 40 până la 84), 44,7% vârsta 65 ani sau mai mult; 84,9% bărbați; 20,9% caucazieni și 78,2% asiatici. 87,7% aveau boală metastatică la intrarea în studiu și 12,3% aveau boală local avansată. Toți pacienții au avut confirmarea histologică a carcinomului cu celule scuamoase. Statusul de performanță ECOG inițial a fost 0 (29,9%) sau 1 (70,1%).

De la data-limită a analizei intermediare a datelor (28 februarie 2022), BGB-A317-302 a evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în rândul tuturor pacienților. HR stratificat a fost 0,66 (95% CI, 0,54-0,80, valoare p unilaterală < 0,0001), cu o OS mediană de 17,2 luni pentru brațul tislelizumab cu chimioterapie vs. 10,6 luni pentru brațul placebo cu chimioterapie.

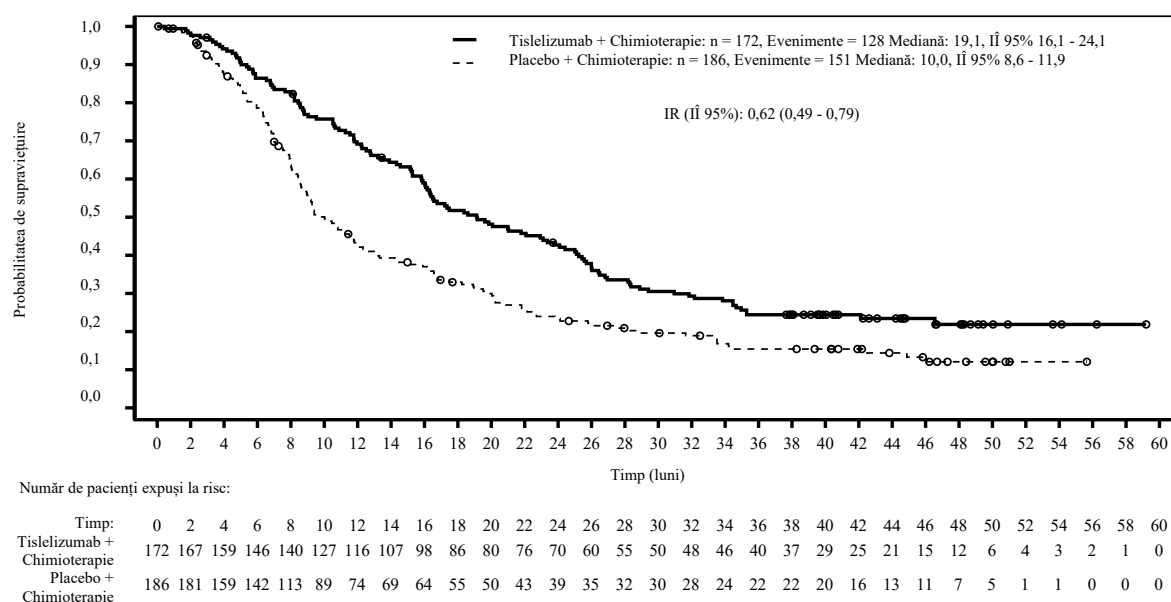
O analiză actualizată (urmărire până la 3 ani; data limită a datelor 24 noiembrie 2023) a indicat rezultate de eficacitate consecvente cu analiza intermediară. Timpii mediani de urmărire conform metodologiei inverse Kaplan-Meier au fost de 44,2 luni în brațul tislelizumab în asociere cu chimioterapie și de 43,8 luni în brațul placebo în asociere cu chimioterapie.

Rezultatele privind eficacitatea pentru pacienții cu scor TAP $\geq 5\%$ la o urmărire de 3 ani sunt prezentate în Tabelul 10 și Figura 10.

Tabelul 10 Rezultate privind eficacitatea la pacienții din cadrul studiului BGB-A317-306 cu scor TAP $\geq 5\%$ - Urmărire de 3 ani (data limită a datelor 24 noiembrie 2023)

Obiectiv final	Tislelizumab + chimioterapie (n = 172)	Placebo + chimioterapie (n = 186)
SG		
Decese, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Mediană (luni) (Î 95%)	19,1 (16,1; 24,1)	10,0 (8,6; 11,9)
IR (Î 95%) ^a	0,62 (0,49; 0,79)	
valoare p ^b	< 0,0001	
SFP		
Evenimente, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Mediană (luni) (Î 95%)	8,2 (7,0; 9,8)	5,5 (4,3; 6,4)
valoare p ^b	< 0,0001	
RRO, (%) (Î 95%)^c	64,0 (56,3; 71,1)	36,0 (29,1; 43,4)
SG = supraviețuire generală; Î = interval de încredere; IR = indice de risc; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RRO = rata răspunsului obiectiv;		
^a Pe baza unui model de regresie Cox stratificat.		
^b Valoarea p nominală unilaterală pe baza unui test log-rank stratificat.		
^c Intervalul exact de încredere Clopper-Person [<i>sic</i> : Pearson] bilateral.		

Figura 10 Grafic Kaplan-Meier privind SG la pacienții din cadrul studiului BGB-A317-306 cu scor TAP $\geq 5\%$ - Urmărire de 3 ani (data limită a datelor 24 noiembrie 2023)



Indicele de risc se bazează pe un model de regresie Cox stratificat.

OSCC tratat anterior: BGB-A317-302

BGB-A317-302 a fost un studiu randomizat, controlat, deschis, global, de fază 3, desfășurat pentru a compara eficacitatea tislelizumab comparativ cu eficacitatea chimioterapiei la pacienții cu OSCC nerezecabil recidivant, în stadiu local avansat sau metastazat, care a progresat pe parcursul administrării prealabile de tratament sistemic sau după aceasta. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul de expresie tumorală a PD-L1. În situațiile în care au fost disponibile, specișenele de țesut tumoral existent sau recent prelevat au fost testate retrospectiv pentru a se identifica statusul expresiei

PD-L1. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat, printr-o tehnică de colorare, prezența PD-L1, atât la nivelul celulelor tumorale, cât și la nivelul celulelor imune asociate tumorii.

Studiul a exclus pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori anti-PD-1/PD-L1 și care au prezentat invazie tumorală la nivelul organelor adiacente locului de prezentare a bolii la nivel esofagian (de exemplu, aorta sau tractul respirator).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (Asia [exclusiv Japonia] comparativ cu Japonia comparativ cu SUA/UE), ECOG PS (0 comparativ cu 1) și alegerea opțiunii de chimioterapie de către investigator (*investigator choice of chemotherapy* - ICC) (paclitaxel comparativ cu docetaxel comparativ cu irinotecan). Alegerea ICC a fost efectuată de investigator înainte de randomizare.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau chimioterapia aleasă de investigator (ICC), selectată dintre următoarele, toate administrate intravenos:

- paclitaxel 135 până la 175 mg/m² în ziua 1, administrat la interval de 3 săptămâni (și la doze de 80 până la 100 mg/m² într-un regim săptămânal, conform recomandărilor locale și/sau naționale privind asistența standard), sau
- docetaxel 75 mg/m² în ziua 1, administrat la interval de 3 săptămâni, sau
- irinotecan 125 mg/m² în zilele 1 și 8, administrat la interval de 3 săptămâni.

Pacienții au fost tratați cu Tevimbra sau cu una dintre ICC până la progresia bolii, conform evaluării de către investigator și conform RECIST versiunea 1.1 sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 6 luni, apoi la intervale de 9 săptămâni.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea generală (SG) la populația cu intenție de tratare (*intent to treat* - ITT). Obiectivele finale secundare privind eficacitatea au fost SG în setul de analize cu PD-L1 pozitiv (scor PD-L1 conform Scorului pozitiv combinat estimat vizual, cunoscut acum sub denumirea de scor TAP [*Tumour Area Positivity score*] PD-L1 $\geq 10\%$), rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și durata răspunsului (DR), conform evaluării de către investigator și conform RECIST v1.1.

Un total de 512 pacienți au fost înrolați și randomizați pentru li se administra tislelizumab (N = 256) sau ICC (N = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] sau irinotecan [n = 118]). Dintre cei 512 pacienți, 142 (27,7%) au prezentat un scor PD-L1 $\geq 10\%$, 222 (43,4%) au prezentat un scor PD-L1 $< 10\%$ și 148 (28,9%) au prezentat un status inițial PD-L1 necunoscut.

Caracteristicile de bază ale populației în studiu au fost: vârsta mediană de 63 ani (interval: 35 până la 86), 39,5% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 84% bărbați; 19% caucazieni și 80% asiatici; 25% cu ECOG PS de 0 și 75% cu ECOG PS de 1. Nouăzeci și cinci de procente din populația studiată au prezentat boală în stadiu metastazat la intrarea în studiu. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior minimum o schemă de tratament cu chimioterapie antineoplazică, pentru 97% dintre pacienți aceasta reprezentând o schemă dublă de chimioterapie pe bază de platină.

La momentul analizei finale prespecificate, BGB-A317-302 a evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în rândul pacienților randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat tislelizumab comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat ICC. Riscul relativ stratificat a fost de 0,70 (ÎI 95%: 0,57, 0,85; valoarea p unilaterală 0,0001), cu o valoare mediană a SG de 8,6 luni (ÎI 95%: 7,5, 10,4) în brațul cu tislelizumab în comparație cu 6,3 luni (ÎI 95%: 5,3, 7,0) în brațul cu ICC. Timpii mediani de urmărire conform metodologiei inverse Kaplan-Meier au fost de 20,8 luni în brațul de tratament în care s-a administrat tislelizumab și de 21,1 luni în brațul de tratament în care s-a administrat ICC.

O analiză actualizată cu o urmărire suplimentară de 24 luni după analiza finală prespecificată a indicat rezultate de eficacitate consecvente cu analiza finală. Perioadele mediane de urmărire pe baza metodologiei Kaplan-Meier inverse au fost de 44,7 luni în brațul cu tislelizumab și de 44,0 luni în brațul cu ICC.

Rezultatele privind eficacitatea ale analizei actualizate sunt evidențiate în Tabelul 11 și Figura 11.

Tabelul 11 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-302 – Analiza actualizată

Obiectiv final	Tevimbra (N = 256)	Chimioterapie (N = 256)
SG		
Decese, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Mediană (luni) ^a (Î 95%)	8,6 (7,5, 10,4)	6.3 (5.3, 7,0)
Risc relativ (Î 95%) ^b	0,71 (0,59, 0,86)	
valoare p ^c	P = 0,0002	
SFP evaluată de investigator ^d		
Progresia bolii sau deces, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Mediană (luni) (Î 95%)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Risc relativ (Î 95%)	0,82 (0,67, 1,01)	
RRO cu confirmare de către investigator ^d		
RRO (%) (Î 95%)	15,2 (11,1, 20,2)	6,6 (3,9, 10,4)
Durata mediană a răspunsului cu confirmarea de către investigator (luni) (Î 95%)	11,3 (6,5, 14,4)	6,3 (2,8, 8,5)

SG = supraviețuire generală; Î = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RRO = rata răspunsului obiectiv;

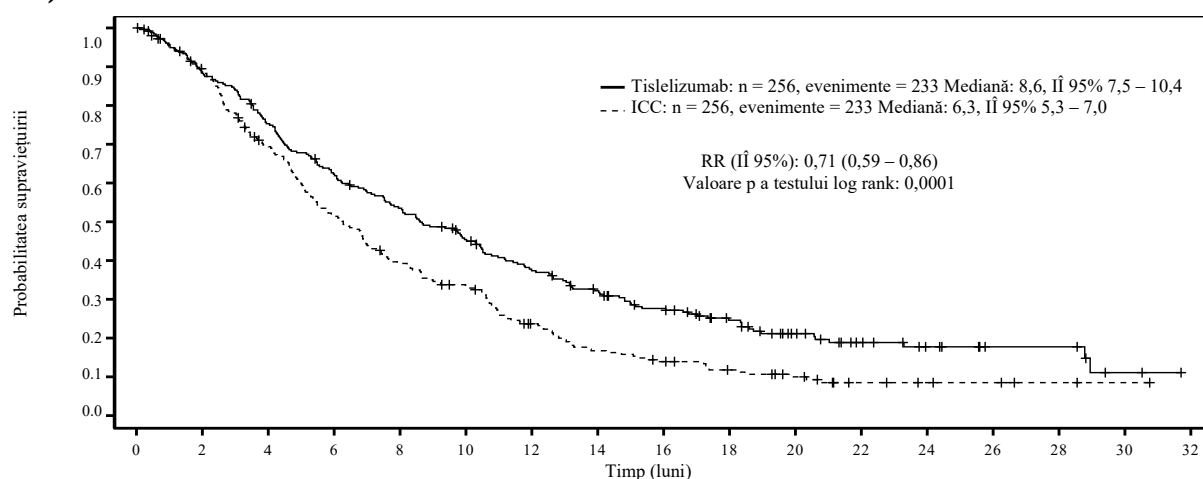
^a Estimat conform metodei Kaplan-Meier.

^b Pe baza modelului de regresie Cox, incluzând tratamentul ca o covariată și stratificat după statusul ECOG inițial și alegerea de către investigator a chimioterapiei.

^c Valoarea p unilaterală nominală pe baza unui test log-rank unilateral stratificat după statusul de performanță ECOG și alegerea de către investigator a chimioterapiei.

^d Pe baza analizei ad-hoc.

Figura 11 Grafic Kaplan-Meier privind SG în cadrul studiului BGB-A317-302 (set de analiză ITT) – analiza actualizată



Număr de pacienți cu risc:

Time	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumab	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
ICC	256	235	219	191	167	143	124	105	93	83	77	59	51	42	36	34	29	26	21	19	15	11	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0	0

Valoarea p unilaterală nominală se bazează pe un test log-rank stratificat pe baza statusului de performanță ECOG și a alegerii de către investigator a chimioterapiei.

Eficacitate și subgrupuri PD-L1 (analiza actualizată):

La analiza actualizată privind SG în subgrupul pozitiv pentru PD-L1 (scor PD-L1 $\geq 10\%$), riscul relativ (RR) stratificat pentru SG a fost 0,54 (ÎI 95%: 0,36 până la 0,79). Supraviețuirea mediană a fost de 10,2 luni (ÎI 95%: 8,5 până la 14,5 luni) și de 5,1 luni (ÎI 95%: 3,8 până la 8,2 luni) pentru brațele de tratament în care s-au administrat tislelizumab, respectiv ICC.

În subgrupul negativ pentru PD-L1 (scor PD-L1 $< 10\%$), RR stratificat pentru SG a fost 0,86 (ÎI 95%: 0,65 până la 1,14), cu supraviețuire generală mediană de 7,5 luni (ÎI 95%: 5,5 până la 8,9 luni) și de 5,8 luni (ÎI 95%: 4,8 până la 6,9 luni) pentru brațele de tratament în care s-au administrat tislelizumab, respectiv ICC.

Carcinom nazofaringian (NPC)

Tratamentul de primă linie al NPC recurent sau metastatic: BGB-A317-309

BGB-A317-309 a fost un studiu randomizat, multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, pentru compararea eficacității și a siguranței tislelizumabului în asociere cu gemcitabină și cisplatină față de placebo în asociere cu gemcitabină și cisplatină ca tratament de primă linie la pacienții cu NPC recurent sau metastatic.

Pacienții nu au fost tratați anterior pentru NPC recurent sau metastatic. Un interval fără tratament de cel puțin 6 luni a fost necesar dacă pacientului i s-a administrat anterior chimioterapie neoadjuvantă, chimioterapie adjuvantă, radioterapie sau chimioradioterapie cu intenție curativă pentru boală nemetastatică. Studiul a exclus pacienții cu recurență locală adecvată pentru intervenții chirurgicale curative sau cu radioterapie și pacienții cărora li s-au administrat terapii anterioare care ținesc PD-1 sau PD-L1.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie tislelizumab 200 mg o dată la 3 săptămâni, fie placebo în asociere cu cisplatină 80 mg/m² în Ziua 1 plus gemcitabină 1 g/m² în Ziua 1 și Ziua 8 a fiecărui ciclu de 21 de zile, timp de 4 până la 6 cicluri. Pacienții randomizați au fost stratificați în funcție de sex și de statutul metastazei hepatice.

Tislelizumabul sau placebo a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienților din brațul cu placebo li s-a oferit opțiunea de transfer încrucișat pentru a li se administra tislelizumab în monoterapie după progresia bolii confirmată de IRC.

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de către IRC conform criteriilor RECIST v1.1 în setul de analiză al intenției de tratament (ITT). Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au inclus supraviețuirea globală (SG), SFP evaluată de investigator, rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR), evaluată de IRC.

În total 263 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie tislelizumab în asociere cu gemcitabină și cisplatină (N = 131), fie placebo în asociere cu gemcitabină și cisplatină (N = 132).

Caracteristicile inițiale pentru populația de studiu au fost: vârsta mediană de 50 de ani (interval: 23 până la 74 de ani), 91,6% dintre pacienți aveau vârsta sub 65 de ani; 78,3% dintre pacienți erau bărbați; 63,1% aveau un scor SP ECOG de 1; 100% erau asiatici (din China, Thailanda și Taiwan); și 46,7% erau fumători actuali sau foști. 95,1% din populația studiului a avut boală metastatică la randomizare, cu subtipuri histologice de NPC inclusiv 86,3% fără keratinizare, 6,5% carcinom scuamos cheratinizat și 7,2% NPC neclasificat. Majoritatea (76%) pacienților au avut un nivel ADN al virusului Epstein-Barr (EBV) ≥ 500 UI/ml. Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele 2 brațe.

La momentul analizei intermediare prespecificate (data limită de colectare a datelor 26-mar-2021), BGB-A317-309 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pentru pacienții randomizați la tislelizumab în asociere cu brațul cu gemcitabină și cisplatină comparativ cu brațul cu placebo plus gemcitabină și cisplatină. IR stratificat a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,38, 0,73; valoarea p unilaterală

<0,0001), cu o SFP mediană de 9,2 luni în brațul cu tislelizumab plus chimioterapie comparativ cu 7,4 luni în brațul cu placebo plus chimioterapie.

O analiză actualizată (data limită de colectare a datelor din 08-dec-2023) a indicat rezultate consecvente privind eficacitatea cu analiza intermediară (Tabelul 12 și Figura 12). În acest moment, 52,3% dintre pacienții din brațul de control au trecut pentru a li se administra tislelizumab în monoterapie. Timpii mediani de urmărire a SG prin metoda Kaplan-Meier inversă au fost de 41,4 luni în brațul cu tislelizumab plus chimioterapie și de 40,8 luni în brațul cu placebo plus chimioterapie.

Datele de la pacienții cu NPC cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt prea limitate pentru a trage concluzii la această populație.

Tabelul 12 Rezultatele eficacității în BGB-A317-309 (Setul de analiză ITT) – Analiză actualizată

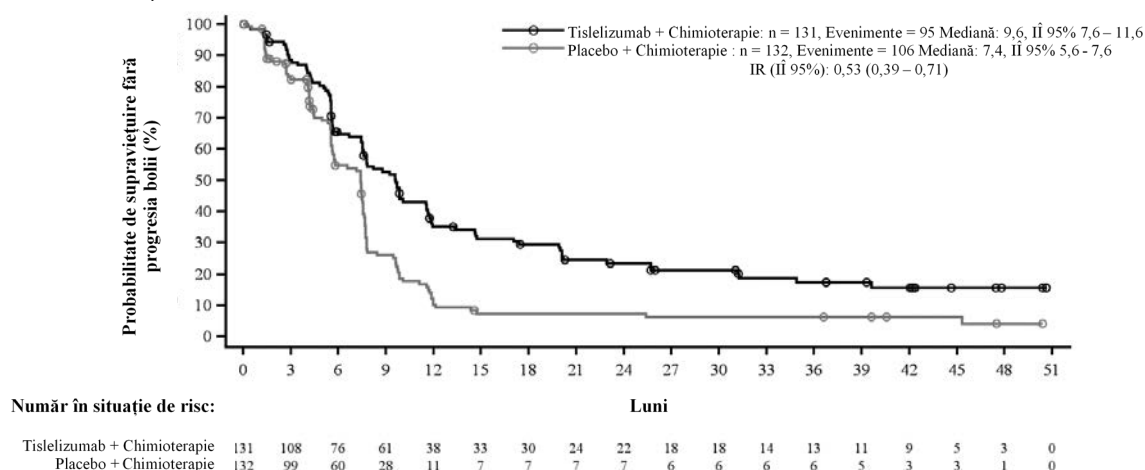
Criteriu final de evaluare	Tislelizumab + Chimioterapie (N = 131)	Placebo + Chimioterapie (N = 132)
SFP stabilită de IRC		
Evenimente, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
SFP mediană (luni) (Î 95%) ^a	9,6 (7,6, 11,6)	7,4 (5,6, 7,6)
Raport de risc stratificat (Î 95%) ^b	0,53 (0,39, 0,71)	
SG		
Decese, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Mediană (luni) (Î 95%) ^a	45,3 (33,4, NE)	31,8 (25,0, NE)
Raport de risc stratificat (Î 95%) ^b	0,73 (0,51, 1,05)	

Abrevieri: NE = neestimabil; SG = supraviețuire globală; Î = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresia bolii.

^a Medianele au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier cu Î 95% estimate folosind metoda Brookmeyer și Crowley.

^b Stratificat în funcție de sex (bărbat versus femeie) și starea metastazelor hepatice (cu versus fără).

Figura 12 Diagrama Kaplan-Meier a SFP în BGB-A317-309 de către IRC (Setul de analiză ITT) – Analiza actualizată



* Chimioterapie = Gemcitabină + Cisplatină.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tislelizumab la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul

neoplaziilor maligne (cu excepția sistemului nervos central, țesut hematopoietic și țesutului limfoid) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) tislelizumab a fost evaluată pentru Tevimbra atât în monoterapie, cât și în asociere cu chimioterapie.

FC tislelizumab a fost caracterizată utilizând analiza farmacocinetică populațională cu date concentrate de la 2596 pacienți, cu neoplazii în stadiu avansat, cărora li s-au administrat doze de tislelizumab de 0,5 până la 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, 2,0 și 5,0 mg/kg greutate corporală la interval de 3 săptămâni și 200 mg la interval de 3 săptămâni.

Perioada de timp până la atingerea nivelului stării de echilibru de 90% este de aproximativ 84 zile (12 săptămâni) după administrarea dozelor de 200 mg la interval de 3 săptămâni și raportul de acumulare la starea de echilibru a expunerii farmacocinetice pentru tislelizumab este aproximativ dublu.

Absorbție

Tislelizumab este administrat intravenos și, prin urmare, este biodisponibil complet și imediat.

Distribuție

O analiză farmacocinetică populațională indică faptul că volumul de distribuție la starea de echilibru este de 6,42 l, valoare specifică anticorpilor monoclonali cu distribuție limitată.

Metabolizare

Se anticipează descompunerea tislelizumab în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul tislelizumab a fost de 0,153 l/zi, cu o variabilitate interindividuală de 26,3% și media geometrică a timpului de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 23,8 zile, cu un coeficient de variație (CV) de 31%.

Liniaritate/Non-liniaritate

La schemele de dozare de 0,5 mg/kg până la 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (inclusiv 200 mg la interval de 3 săptămâni și 400 mg o dată la 6 săptămâni), s-a observat că farmacocinetica tislelizumab este liniară și expunerea este proporțională cu doza.

Grupe speciale de pacienți

În analizele farmacocinetice populaționale au fost evaluate efectele diverselor covariate asupra farmacocineticii tislelizumab. Următorii factori nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la tislelizumab: vârsta (interval 18 până la 90 ani), greutatea corporală (interval 32 până la 130 kg), sexul, rasa (caucazieni, asiatici și alții), insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), insuficiența hepatică ușoară până la moderată (bilirubină totală ≤ 3 ori LSN și orice AST) și povara tumorală.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență renală. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic privind clearance-ul tislelizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{Cr} 60 până la 89 ml/min, N = 1046) sau insuficiență renală moderată (CL_{Cr} 30 până la 59 ml/min,

n = 320) și pacienții cu funcție renală normală ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1223). Insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la tislelizumab (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență renală severă (n = 5), efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii tislelizumab nu este concludent.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină $\leq$ LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină $>1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST, n = 396) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină $>1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice AST; n = 12), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubină $\leq$ LSN și AST = LSN, n = 2 182) (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $>3 \times$ LSN și orice AST, n = 2), efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii tislelizumab este necunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate la maimuța cynomolgus cu administrare intravenoasă a dozei, la doze de 3, 10, 30 sau 60 mg/kg administrate la interval de 2 săptămâni timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze), nu s-au observat nicio toxicitate aparentă legată de tratament sau modificări histopatologice la doze până la 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, corespunzător unei expuneri de 4,3 până la 6,6 ori mai mari decât cele observate la om la doza clinică de 200 mg.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab la animale privind toxicitatea asupra dezvoltării și reproducerii sau studii privind fertilitatea.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab pentru a evalua potențialul de carcinogenitate sau genotoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
L-histidină clorhidrat monohidrat
L-histidină
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 20 (E 432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După deschidere

Odată deschis, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare).

După prepararea soluției perfuzabile

Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 10 zile (240 ore) la temperaturi de 2 °C până la 8 °C. Cele 10 zile (240 ore) includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2 °C până la 8 °C), timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25 °C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, odată diluat, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat Tevimbra sunt furnizați într-un flacon din sticlă transparentă, de tip 1, cu dop clorobutilic de culoare gri, cu înveliș FluroTec și sigiliu cu buton flip-off.

Tevimbra este disponibil în ambalaje unitare conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Se scoate numărul de flacoane necesare din frigider, fără a se agita.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica particule sau decolorare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este tulbure sau dacă se observă particule vizibile sau decolorare.
- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage volumul necesar de soluție din flacon(flacoane) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tevimbra prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².

- Pentru doza de 200 mg o dată la 3 săptămâni, prima perfuzie trebuie administrată timp de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute.

Perfuzia cu doza inițială de Tevimbra 400 mg trebuie administrată timp de 120 de minute (timp de 90 de minute dacă este utilizată ca tratament ulterior dozei de 200 mg o dată la 3 săptămâni). Dacă este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată timp de 60 de minute. Dacă a doua perfuzie este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 de minute.

- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tevimbra nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Se elimină orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.
- Flacoanele Tevimbra sunt exclusiv de unică folosință.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: beone.ireland@beonemed.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.
1090 Halei Road
Pilot Free Trade Zone
201203 Shanghai
China

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC.
Kolodvorska Cesta 27
Mengeš, 1234
Slovenia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Tevimbra în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului Cardului pentru pacient, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului.

Cardul pentru pacient are ca scop creșterea gradului de conștientizare a pacienților cu privire la semnele și simptomele relevante pentru recunoașterea/identificarea timpurie a potențialelor reacții adverse mediate imun și să le furnizeze informații despre momentul în care să solicite asistență medicală. De asemenea, conține rubrici pentru introducerea datelor de contact ale medicului și informarea altor medici cu privire la faptul că pacientul este tratat cu Tevimbra. Cardul pentru pacient este conceput pentru a fi purtat asupra pacientului în orice moment și a fi prezentat oricărui profesionist din domeniul sănătății care îl poate ajuta.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat Tevimbra, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/apariținătorii care urmează să prescrie și să utilizeze Tevimbra au acces la/li s-a furnizat Cardul pentru pacient diseminat prin intermediul profesioniștilor din domeniul sănătății.

Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale reacțiilor adverse mediate imun (pneumonită, colită, hepatită, endocrinopatii, reacții adverse cutanate mediate imun, nefrită și alte reacții adverse asociate sistemului imunitar) și importanța notificării imediate a medicului curant dacă apar simptome.
- Importanța faptului de a nu încerca autotratarea niciunui simptom, fără a consulta mai întâi medicul.
- Importanța purtării asupra sa a Cardului pentru pacient în orice moment și a prezentării acestuia la toate vizitele medicale efectuate către profesioniști din domeniul sănătății, alții decât medicul prescriptor (de exemplu, profesioniștii din domeniul asistenței medicale de urgență).
- Un mesaj de atenționare pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Tevimbra.
- Un mesaj de reamintire a faptului că toate reacțiile adverse la medicament suspectate sau cunoscute pot fi raportate și către autoritățile reglatoare locale.
- Datele de contact ale medicului care le-a prescris Tevimbra.

Cardul pentru pacient le reamintește pacienților despre simptomele-cheie care trebuie raportate imediat medicului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001

1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ambalaj colectiv: 2 (2 x 1) flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

Pentru unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia exterioară pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbata 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tevimbra 100 mg concentrat steril
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeOne Medicines Ireland Limited

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001

1 flacon

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă tislelizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați Cardul pentru pacient la dumneavoastră pe durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tevimbra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tevimbra
3. Cum se administrează Tevimbra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tevimbra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tevimbra și pentru ce se utilizează

Tevimbra este un medicament pentru tratamentul cancerului care conține substanța activă tislelizumab. Este un anticorp monoclonal, un tip de proteină care este conceput pentru a recunoaște și a se atașa la o țintă specifică din organism numită receptor 1 al morții programate (*programmed death-1 receptor* - PD-1), care se găsește pe suprafața celulelor T și B (tipuri de celule albe din sânge care sunt componente ale sistemului imunitar, sistemul natural de apărare al organismului). Atunci când PD-1 este activat de către celulele canceroase, acesta poate opri activitatea celulelor T. Prin blocarea PD-1, Tevimbra îl împiedică pe acesta să vă oprească activitatea celulelor T, ajutându-vă astfel sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Tevimbra este utilizat la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer pulmonar numit cancer fără celule mici
- un tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins
- un tip de cancer de stomac numit adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică
- un tip de cancer esofagian (gât) numit carcinom cu celule scuamoase esofagiene
- un tip de cancer la nivelul capului și al gâtului numit carcinom nazofaringian

Tevimbra se administrează atunci când cancerul s-a răspândit sau nu poate fi eliminat prin intervenție chirurgicală.

Tevimbra se administrează înainte de intervenția chirurgicală (tratament neoadjuvant) pentru tratarea cancerului pulmonar fără celule mici și apoi se continuă după intervenția chirurgicală (tratament adjuvant) pentru a împiedica cancerul să revină.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează Tevimbra sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Tevimbra poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important, de asemenea, să citiți prospectul acestor medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tevimbra

Nu trebuie să vi se administreze Tevimbra

- dacă sunteți alergic la tislelizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tevimbra, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- boală autoimună (o afecțiune în care propriul sistem de apărare al organismului atacă celule normale)
- inflamație a ficatului (hepatită) sau alte probleme la nivelul ficatului
- inflamație a rinichilor (nefrită)
- pneumonie sau inflamație a plămânilor (pneumonită)
- inflamație a intestinului gros (colită)
- erupții trecătoare pe piele grave
- probleme cu glandele care produc hormoni (inclusiv glandele suprarenale, pituitară și tiroidă)
- diabet zaharat de tip I
- transplant de organ solid
- reacție legată de perfuzie
- o afecțiune rară în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, celule care sunt normale și numite histiocite și limfocite. Poate duce la ficat mărit și/sau a splină mărită, probleme ale inimii și anomalii ale rinichiului. Simptomele pot include febră, erupție pe piele, noduli limfatici măriți de volum, probleme cu respirația și apariția de vânătăi cu ușurință. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați aceste manifestări în același timp (limfohistiocitoză hemofagocitică)

Tevimbra acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Acesta poate cauza inflamație în diferite părți ale organismului dumneavoastră. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul își atacă propriile celule). De asemenea, este posibil să manifestați exacerbări ale bolii dumneavoastră autoimune, care sunt ușoare în majoritatea cazurilor.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Tevimbra.

Atenție la reacțiile adverse grave

Tevimbra poate provoca reacții adverse grave, care uneori pot deveni amenințătoare de viață și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse grave în timpul tratamentului cu Tevimbra:

- inflamație a ficatului (hepatită) sau alte probleme la nivelul ficatului
- inflamație a rinichilor (nefrită)
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- inflamație a intestinului gros (colită)
- reacții pe piele grave, care includ sindromul Stevens-Johnson (SJS) sau necroliza epidermică toxică (TEN): simptomele pot include febră, simptome asemănătoare gripei, erupții trecătoare pe piele, mâncărime, vezicule pe piele sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul altor zone umede
- probleme cu glandele care produc hormoni (în special glandele suprarenale, pituitară sau tiroidă): simptomele pot include ritm rapid al bătăilor inimii, oboseală extremă, creștere sau pierdere în greutate, amețală sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, durere de cap care nu se ameliorează sau durere de cap neobișnuită
- diabet zaharat de tip I
- reacție legată de perfuzie

- inflamație a mușchilor (miozită)
 - inflamație a mușchiului inimii (miocardită)
 - inflamația membranei din jurul inimii (pericardită)
 - inflamație a articulațiilor (artrită)
 - afecțiune inflamatorie care cauzează durere musculară și rigiditate, în special la nivelul umerilor și șoldurilor (polimialgie reumatică): simptomele pot include durere la nivelul umerilor, cefei, brațelor în partea de sus, feselor, șoldurilor sau coapselor; rigiditate la nivelul zonelor afectate, durere sau rigiditate la nivelul încheieturilor, coatelor sau genunchilor
 - inflamație a nervilor: simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizie la nivelul membrelor (sindrom Guillain-Barré)
- Pentru mai multe informații despre simptomele oricărei afecțiuni dintre cele de mai sus, citiți pct. 4 („Reacții adverse posibile”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Cardul pentru pacient

Veți găsi informații-cheie din acest prospect și în Cardul pentru pacient care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră. Este important să purtați Cardul pentru pacient asupra dumneavoastră în orice moment și să îl prezentați unui profesionist în domeniul sănătății în cazul apariției de semne și simptome care pot indica reacții adverse asociate sistemului imunitar (enumerate mai sus, la „Atenție la reacțiile adverse grave”) pentru a primi un diagnostic prompt și un tratament adecvat.

Monitorizarea pe durata tratamentului cu Tevimbra

Medicul dumneavoastră va efectua analize regulate (analize ale funcției hepatice, analize ale funcției renale, analize imagistice radiografice) înainte și pe durata tratamentului.

Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, analize de sânge regulate înainte și pe durata tratamentului cu Tevimbra, pentru a monitoriza nivelurile zahărului din sânge și ale hormonilor din corpul dumneavoastră. Acest lucru se datorează faptului că nivelurile de zahăr din sânge și ale hormonilor pot fi afectate de Tevimbra.

Copii și adolescenți

Tevimbra nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tevimbra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul imunitar, inclusiv corticosteroizi (cum ar fi prednison), deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Tevimbra. Cu toate acestea, odată ce ați început tratamentul cu Tevimbra, medicul dumneavoastră vă poate da corticosteroizi pentru a atenua orice reacții adverse pe care le-ați putea manifesta.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze Tevimbra dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă prescrie în mod specific acest medicament. Efectele Tevimbra la femeile gravide nu sunt cunoscute, dar este posibil ca substanța activă, tislelizumab, să afecteze negativ fătul.

- Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode de contracepție eficiente în timp ce sunteți tratată cu Tevimbra și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tevimbra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu se știe dacă Tevimbra trece în laptele matern. Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tevimbra și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tevimbra.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tevimbra are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Senzațiile de oboseală sau slăbiciune sunt posibile reacții adverse ale Tevimbra. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Tevimbra decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine.

Tevimbra conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu (conținut scăzut de sare) înainte de a vi se administra Tevimbra. Acest medicament conține 1,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare ml de concentrat. O singură perfuzie cu Tevimbra conține 32 mg sodiu în 2 flacoane a 10 ml înainte de diluare. Aceasta este echivalentă cu 1,6% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult. Tevimbra se diluează în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare pentru pacienții care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu.

Tevimbra conține polisorbit

Acest medicament conține 0,2 mg de polisorbit 20 în fiecare ml de concentrat, echivalent cu 4,0 mg în două flacoane de 10 ml într-o singură perfuzie de Tevimbra. Polisorbitii pot cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Tevimbra

Tevimbra vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

- Doza de Tevimbra este de 200 mg, administrată o dată la 3 săptămâni sau 400 mg o dată la 6 săptămâni ca perfuzie intravenoasă (perfuzie într-o venă).
- Pentru doza de 200 mg de Tevimbra, prima doză de Tevimbra vă va fi administrată printr-o perfuzie pe o perioadă de 60 minute. Dacă tolerați bine prima doză, următoarea perfuzie vă poate fi administrată pe o perioadă de 30 minute.
- Perfuzia cu doza inițială de Tevimbra 400 mg trebuie administrată timp de 120 de minute (timp de 90 de minute dacă este utilizată ca tratament ulterior dozei de 200 mg). Dacă este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată timp de 60 de minute. Dacă a doua perfuzie este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 de minute.
- Când se administrează Tevimbra în asociere cu chimioterapie, vi se va administra mai întâi Tevimbra și apoi chimioterapia.
- Consultați prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pentru a înțelege utilizarea acestor medicamente. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

Dacă omiteți o doză de Tevimbra

- Sunați-vă imediat medicul pentru a vă reprograma.
- Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă încetați tratamentul cu Tevimbra

Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu Tevimbra decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre reacțiile adverse cauzate de către Tevimbra pot fi grave (vezi lista enumerată la „Atenție la reacțiile adverse grave” de la pct. 2 din acest prospect). Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse grave, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când Tevimbra a fost administrat singur:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Slăbiciune, bătăi rapide ale inimii, dificultăți de respirație (anemie)
- Sângerare spontană sau învinețire (trombocitopenie)
- Glandă tiroidă cu activitate scăzută, care poate provoca oboseală, creștere în greutate, modificări la nivelul pielii și părului (hipotiroidism)
- Tuse
- Greață
- Diaree
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Febră
- Apetit alimentar scăzut
- Creștere a nivelului enzimei hepatice aspartat aminotransferază în sânge
- Creștere a nivelului enzimei hepatice alanin aminotransferază în sânge
- Nivel crescut al bilirubinei în sânge, un produs de degradare al celulelor roșii din sânge, care poate cauza îngălbenire a pielii și ochilor, indicând probleme cu ficatul

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Pneumonie
- Infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (neutropenie sau limfopenie)
- Glandă tiroidă hiperactivă, care poate cauza hiperactivitate, transpirație, scădere în greutate și sete (hipertiroidism)
- Oboseală, umflare la baza gâtului, durere în partea din față a gâtului – simptome posibile ale unor probleme la nivelul glandei tiroide (tiroidită)
- Nivel crescut al zahărului în sânge, sete, gură uscată, nevoia de a urina mai frecvent, oboseală, apetit alimentar crescut asociat cu pierdere în greutate, confuzie, greață, vărsături, respirație cu miros fructat, dificultăți de respirație și piele uscată sau înroșită – simptome posibile ale hiperglicemiei
- Oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii (hiponatremie)
- Slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm cardiac anormal (hipokalemie)
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- Respirație cu greutate (dispnee)
- Dificultăți de respirație, tuse sau durere în piept – simptome posibile ale unor probleme pulmonare (pneumonită)
- Durere sau ulcerații la nivelul gurii, asociate cu inflamație a gingiilor (stomatită)
- Stare de rău (greață), vărsături, pierderea poftei de mâncare, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină de culoare închisă, sângerări sau învinețire mai ușoară decât în mod normal – simptome posibile ale unor probleme hepatice (hepatită)
- Dureri articulare (artralgie)
- Dureri musculare (mialgie)
- Creștere a nivelului enzimei hepatice fosfatază alcalină în sânge
- Nivel crescut al creatininei în sânge

- Frisoane sau tremurături, mâncărime sau erupție pe piele trecătoare, înroșire, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețală sau febră care pot apărea în timpul perfuziei sau până la 24 de ore după perfuzie – posibile simptome ale reacției legate de perfuzie
- Nivel scăzut al hemoglobinei în sânge
- Număr scăzut al următoarelor celule ale sângelui: limfocite, neutrofile și trombocite
- Niveluri crescute în sânge ale următoarelor enzime: alanin aminotransferază, aminotransferază alcalină, aspartat aminotransferază și creatin kinază
- Nivel crescut în sânge al fosfatazei alcaline
- Nivel crescut în sânge al bilirubinei
- Nivel crescut în sânge al creatininei
- Nivel de zahăr crescut în sânge
- Niveluri scăzute de potasiu și sodiu în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Tulburare în care glandele suprarenale nu produc suficient anumiți hormoni (insuficiență suprarenală)
- Durere de cap frecventă, tulburări de vedere (scăderea vederii sau vedere dublă), oboseală și/sau slăbiciune, confuzie, tensiune arterială scăzută, amețală – simptome posibile ale unor probleme cu glanda pituitară (hipofizita)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, senzație de foame, sete mai intensă decât în mod normal, urinare mai frecventă decât în mod normal – simptome posibile ale diabetului zaharat
- Înroșire a ochilor, durere și umflare a ochilor – posibile simptome de probleme care afectează uvea, stratul de sub albul globului ocular (uveită)
- Durere în piept, bătăi rapide sau anormale ale inimii, dificultăți de respirație în repaus sau în timpul activității, acumulare de lichid asociată cu umflare a picioarelor, gleznelor și a tălpilor picioarelor, oboseală – simptome posibile ale problemelor mușchiului cardiac (miocardită)
- Durere în piept, febră, tuse, palpitații – posibile simptome ale problemelor care afectează membrana din jurul inimii (pericardită)
- Durere severă de stomac, greață, vărsături, febră, abdomen sensibil – posibile simptome ale problemelor pancreasului (pancreatită)
- Diaree sau tranzit intestinal accelerat față de normal, scaune moi, negre și lucioase, scaune lipicioase, sânge sau mucus în scaune, durere severă sau sensibilitate la stomac – posibile simptome de probleme intestinale (colită)
- Decolorarea pielii (vitiligo)
- Mâncărime sau descuamare a pielii, răni pe piele – posibile simptome de reacții severe pe piele
- Dureri musculare, rigiditate, slăbiciune, durere în piept sau oboseală severă – posibile simptome ale problemelor musculare (miozită)
- Dureri articulare, rigiditate, umflături sau roșeață, scăderea amplitudinii mișcărilor la nivelul articulațiilor – simptome posibile ale problemelor articulare (artrită)
- Modificarea cantității sau culorii urinei, durere la urinare, durere în zona rinichilor – simptome posibile de probleme la rinichi (nefrită)
- Niveluri crescute ale hemoglobinei în sânge
- Număr scăzut al leucocitelor în sânge
- Nivel crescut de limfocite în sânge
- Nivel scăzut al albuminei în sânge
- Nivel scăzut de zahăr în sânge
- Niveluri crescute de potasiu și sodiu în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Probleme grave ale nervilor, care pot cauza dificultăți de respirație, senzație de înțepături sau furnicături în degete la mâini și la picioare, glezne sau încheieturi, în picioare, care urcă în partea de sus a corpului, mers nesigur sau dificultate la mers sau urcarea scărilor, dificultăți de vorbire, mestecat sau înghițire și lipsa expresiei feței, vedere dublă sau incapacitatea de a mișca ochii, dificultatea de a controla vezica urinară sau funcția intestinului, ritm al inimii rapid și paralizie – posibile simptome ale sindromului Guillain-Barré
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum durere de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

- Erupție gravă pe piele și înroșirea pielii în partea de sus a corpului, care se extinde rapid în alte părți ale corpului, vezicule ale buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, uneori cu simptome asemănătoare gripei, cum ar fi febră, durere în gât, tuse și durere la nivelul articulațiilor (sindrom Stevens-Johnson)
- Inflamația vezicii urinare. Manifestările pot include urinare frecventă și/sau dureroasă, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în partea de jos a abdomenului (cistită non-infecțioasă)

Alte reacții adverse care au fost raportate (cu frecvență necunoscută):

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, care sunt normale și sunt numite histiocite și limfocite. Manifestările pot include febră, erupție pe piele, noduli limfatici măriți de volum, probleme cu respirație, vânătăi care apar cu ușurință (limfohistiocitoză hemofagocitică)
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu Tevimbra când Tevimbra este administrat împreună cu alte medicamente împotriva cancerului

Rețineți că este important să citiți și prospectul pentru celelalte medicamente împotriva cancerului care vi se administrează, deoarece și acestea pot provoca reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Pneumonie
- Slăbiciune, bătăi rapide ale inimii, dificultăți de respirație (anemie)
- Sângerare bruscă sau vânătăi care apar pe neașteptate (trombocitopenie)
- Infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (neutropenie sau limfopenie)
- Scăderea activității glandei tiroide care poate provoca oboseală, creștere în greutate, modificări la nivelul pielii și părului (hipotiroidism)
- Nivel crescut de zahăr în sânge, sete, gură uscată, nevoia de urinare mai frecventă, oboseală, apetit crescut cu scădere în greutate, confuzie, greață, vărsături, respirație cu miros fructat, dificultăți de respirație și piele uscată sau înroșită – posibile simptome de hiperglicemie
- Oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii (hiponatremie)
- Slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm cardiac anormal (hipokaliemie)
- Tuse
- Greață
- Diaree
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Febră
- Apetit alimentar scăzut
- Nivel crescut în sânge al enzimei ficatului aspartat aminotransferază
- Nivel crescut în sânge al enzimei ficatului alanin aminotransferază
- Nivel crescut în sânge al bilirubinei, un produs de descompunere al celulelor roșii care poate provoca îngălbenire a pielii și ochilor, indicând probleme hepatice
- Nivel crescut de creatinină în sânge, o substanță eliminată în mod normal de rinichi prin urină. Acest lucru poate însemna că rinichii dumneavoastră nu funcționează adecvat.
- Nivel scăzut al hemoglobinei
- Număr scăzut ale următoarelor celule ale sângelui: leucocite, limfocite, neutrofile și trombocite
- Nivel scăzut de sodiu în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Creșterea activității glandei tiroide care poate provoca agitație, transpirație, scădere în greutate și sete (hipertiroidism)

- Zahăr crescut în sânge, senzație de foame sau sete mai intensă decât în mod normal, urinare mai frecventă decât în mod normal – simptome posibile ale diabetului zaharat
- Durere în piept, bătăi rapide sau anormale ale inimii, dificultate de respirație în repaus sau în timpul activității, acumulare de lichide în corp și umflare a picioarelor, gleznelor și tălpilor picioarelor, oboseală – simptome posibile ale problemelor mușchiului inimii (miocardită)
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- Respirație cu greutate (dispnee)
- Dificultăți de respirație, tuse sau durere în piept – simptome posibile ale problemelor la nivelul plămânilor (pneumonită)
- Durere severă în partea de sus a stomacului, greață, vărsături, febră, abdomen sensibil la atingere – simptome posibile ale unor probleme ale pancreasului (pancreatită)
- Leziuni sau ulcere în gură cu inflamarea gingiilor (stomatită)
- Diaree sau mai multe scaune decât în mod normal, scaune moi, lipicioase și negre ca smoala, sânge sau mucus în scaun, durere severă sau sensibilitate la nivelul stomacului – simptome posibile ale unor probleme ale intestinului (colită)
- Senzație de rău (greață), vărsături, pierderea poftei de mâncare, durere în partea dreaptă a stomacului, îngălbenire a pielii sau albului ochilor, somnolență, urină de culoare închisă, sângerare sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal - simptome posibile ale problemelor la nivelul ficatului (hepatită)
- Durere musculară (mialgie)
- Durere la nivelul articulațiilor, rigiditate, umflare sau înroșire, scăderea amplitudinii mișcărilor la nivelul articulațiilor – simptome posibile ale problemelor articulare (artrită)
- Creștere a nivelului enzimei hepatice fosfatază alcalină în sânge
- Frisoane sau tremurături, mâncărime sau erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețală sau febră apărute în timpul perfuziei sau în următoarele 24 ore după perfuzie – simptome posibile ale reacției asociate perfuziei
- Niveluri crescute în sânge ale următoarelor enzime: alanin aminotransferază și aspartat aminotransferază
- Nivel crescut de bilirubină în sânge
- Niveluri crescute de creatininkinază și creatinină în sânge
- Nivel crescut de glucoză în sânge
- Nivel crescut de potasiu în sânge
- Nivel scăzut de potasiu în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Boală a sistemului imunitar care afectează glandele (care umezesc mucoasele din organism), care nu mai produc lacrimi și salivă (sindromul Sjögren).
- Oboseală, umflare a gâtului în partea de jos, durere a gâtului în partea din față – posibile simptome ale unor probleme ale glandei tiroide (tiroidită)
- Insuficiență suprarenală (afectare a glandelor suprarenale care nu mai produc o cantitate suficientă din anumiți hormoni)
- Durere de cap frecventă, tulburări de vedere (scăderea vederii sau vedere dublă), oboseală și/sau slăbiciune, stare de confuzie, tensiune arterială scăzută, amețală - posibile simptome ale problemelor glandei hipofize (hipofizită)
- Înroșire, durere și umflare la nivelul ochiului –posibile simptome ale problemelor care afectează uveea, stratul de sub albul globului ocular (uveită)
- Modificări în cantitatea sau culoarea urinei, durere la urinare, durere în zona rinichilor – simptome posibile ale problemelor rinichilor (nefrită)
- Durere musculară, rigiditate, slăbiciune musculară, durere în piept sau oboseală severă – simptome posibile ale problemelor musculare (miozită)
- Pete albe pe piele (vitiligo)
- Număr crescut de limfocite în sânge
- Nivel scăzut de albumină în sânge
- Nivel crescut al fosfatazei alcaline în sânge
- Nivel scăzut de glucoză în sânge
- Nivel crescut de sodiu în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, care sunt normale și sunt numite histiocite și limfocite. Manifestările pot include febră, erupție pe piele, noduli limfatici măriți de volum, probleme cu respirația, vânătași care apar cu ușurință (limfohistiocitoză hemofagocitică)
- Inflamație la nivelul creierului, însoțită de confuzie, febră, probleme de memorie sau crize de convulsii (encefalită)
- Probleme grave la nivelul nervilor, care pot provoca dificultăți de respirație, senzație de înțepătură sau amorțeală în degetele mâinilor și picioarelor, al gleznelor sau al încheieturilor, slăbiciune a picioarelor care se extinde în partea de sus a corpului; mers nesigur sau imposibilitatea de a merge sau urca scările, dificultate în efectuare mișcărilor la nivelul feței, care includ vorbirea, mestecarea sau înghițirea, vederea dublă sau incapacitatea de a mișca ochii, dificultatea de a controla vezica urinară sau eliminarea scaunelor, ritm rapid al inimii și paralizie –posibile simptome ale sindromului Guillain-Barré
- Slăbiciune musculară și oboseală (miastenia gravis)
- Durere în piept, febră, tuse, palpitații – posibile simptome ale problemelor care afectează membrana din jurul inimii (pericardită)
- Mâncărime sau descuamare a pielii, leziuni la nivelul pielii – simptome posibile ale unor reacții grave la nivelul pielii

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus.

Utilizarea Tevimbra trebuie întreruptă și trebuie solicitată imediat asistență medicală în cazul în care observați oricare dintre următoarele simptome:

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Pete roșiatice, plate (macule), cu aspect caracteristic de semn de tras la țintă sau circulare, pe trunchi, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulcere la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (TEN)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tevimbra

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili de păstrarea corectă a acestui medicament și de eliminarea corectă a oricărui medicament neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 10 zile (240 ore) la temperaturi de 2 °C până la 8 °C. Cele 10 zile (240 ore) includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2 °C până la 8 °C), timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25 °C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, după diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

Nu păstrați nicio porțiune neutilizată din soluția perfuzabilă pentru reutilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tevimbra

- Substanța activă este tislelizumab. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.
- Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg în 10 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat (vezi pct. 2 „Tevimbra conține sodiu”), acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tevimbra și conținutul ambalajului

Tevimbra concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Tevimbra este disponibil în ambalaje conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: beone.ireland@beonemed.com

Fabricantul

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacoanele Tevimbra sunt numai pentru o singură utilizare. Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg.

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Se scoate numărul de flacoane necesare din frigider, având grijă să nu le agitați.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica prezența de particule sau modificări de culoare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este tulbure sau dacă se observă particule vizibile sau modificări de culoare.
- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage volumul necesar de soluție din flacon(flacoane) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tevimbra prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².
- Pentru doza de 200 mg de Tevimbra, prima perfuzie trebuie administrată într-un interval de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate într-un interval de 30 minute.

Perfuzia cu doza inițială de Tevimbra 400 mg trebuie administrată timp de 120 de minute (timp de 90 de minute dacă este utilizată ca tratament ulterior dozei de 200 mg o dată la 3 săptămâni). Dacă este bine tolerată, a doua perfuzie poate fi administrată timp de 60 de minute. Dacă a doua perfuzie este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 de minute.

- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tevimbra nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 10 zile (240 ore) la 2 °C până la 8 °C. Cele 10 zile (240 ore) includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2 °C până la 8 °C), timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25 °C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore. Din punct de vedere microbiologic, odată diluat, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Soluția diluată nu trebuie congelată.
- Se elimină orice rest de medicament neutilizat rămas în flacon.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Flacoanele Tevimbra sunt numai pentru o singură utilizare.