

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu.

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), o zmodyfikowanym regionie Fc, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1,6 mg sodu i 0,2 mg polisorbatu 20 (E432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego.

pH roztworu wynosi około 6,5, a osmolalność wynosi około 270 do 330 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami.

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami.

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapie celowane przed podaniem tislelizumabu.

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z etopozydem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca.

Gruzołakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. *gastric or gastroesophageal junction*, G/GEJ)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczołakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ) HER-2-ujemnym, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem dodatnim w obszarze guza (ang. *Tumor Area Positivity score*, TAP) $\geq 5\%$ (patrz punkt 5.1).

Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Produkt leczniczy Tevimbra, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym OSCC, wykazującym wynik TAP na poziomie $\geq 5\%$ (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Rak jamy nosowo-gardłowej (ang. *nasopharyngeal carcinoma*, NPC)

Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tevimbra musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.

Określanie stopnia ekspresji PD-L1

Jeśli tak określono we wskazaniu, dobór pacjentów do leczenia produktem Tevimbra na podstawie ekspresji PD-L1 w guzie powinien być oceniany za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni podawana we wlewie dożylnym.

W przypadku resekcyjnego NDRP, w fazie leczenia adjuwantowego, zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 400 mg we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni.

Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w leczeniu skojarzonym

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni podawana w infuzji dożylnej w skojarzeniu z chemioterapią.

Jeśli produkt leczniczy Tevimbra i chemioterapia są podawane tego samego dnia, produkt leczniczy Tevimbra należy podać przed chemioterapią. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego podawanego w chemioterapii w celu ustalenia dawkowania, a także zaleceniami dotyczącymi stosowania kortykosteroidów przed chemioterapią w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z chemioterapią.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz punkt 5.1).

W leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym resekcyjnego NDRP pacjenci powinni być leczeni neoadjuwantowo produktem leczniczym Tevimbra (200 mg co 3 tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią przez 3 lub 4 cykle lub do czasu progresji choroby uniemożliwiającej operację radykalną lub do czasu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, a następnie należy zastosować leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Tevimbra (400 mg co 6 tygodni) w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli lub do czasu nawrotu choroby, wystąpienia przerzutów lub niedopuszczalnej toksyczności.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Tevimbra stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Tevimbra w oparciu o bezpieczeństwo i tolerancję zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1.

Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1 Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Tevimbra

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia¹	Modyfikacja leczenia produktem Tevimbra
Zapalenie płuc	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Nawracające stopnia 2.; stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Zapalenie wątroby	AlAT lub AspAT >3 do 8 x GGN lub bilirubina całkowita >1,5 do 3 x GGN	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	AlAT lub AspAT >8 x GGN lub bilirubina całkowita >3 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać ³
Wysypka	Stopień 3.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)	Podejrzewane SCAR, w tym SJS lub TEN	Wstrzymać podawanie ^{2,3} W przypadku podejrzenia SJS lub TEN nie wznowiać leczenia do czasu wykluczenia SJS/TEN po konsultacji z właściwym lekarzem specjalistą (specjalistami).
	Potwierdzone SCAR, w tym SJS lub TEN	Zakończyć i nie wznowiać
Zapalenie jelita grubego	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Zapalenie mięśni/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Niedoczynność tarczycy	Stopień 2., 3. lub 4.	Niedoczynność tarczycy można opanować bez przerywania leczenia, stosując hormonoterapię.
Nadczynność tarczycy	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie ² W przypadku nadczynności tarczycy stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane lekami tyreostatycznymi, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra.
Niedoczynność kory nadnerczy	Stopień 2.	Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT.
	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie ³ W przypadku niedoczynności stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra. ³
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopień 2.	Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT.

	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie ^{2,3} W przypadku zapalenia przysadki stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć produktem Tevimbra. ³
Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 1 przebiegająca z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . (glukoza >250 mg/dl lub $>13,9$ mmol/l) z kwasicą ketonową	Wstrzymać podawanie W przypadku zdarzenia stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . w wyniku insulinoterapii, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra.
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Stopień 2. (kreatynina $>1,5$ do $3 \times$ wartość początkowa lub $>1,5$ do $3 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Stopień 3. (kreatynina $>3 \times$ wartość początkowa lub >3 do $6 \times$ GGN) lub stopień 4. (kreatynina $>6 \times$ GGN)	Zakończyć i nie wznowiać ³
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2., 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Objawy toksyczności neurologicznej	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Zapalenie trzustki	Zapalenie trzustki stopnia 3. lub zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3. lub 4. ($>2 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3.	Wstrzymać podawanie ^{2,3}
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ³
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii ciężkiej rzekomoporażnej ⁴	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii ciężkiej rzekomoporażnej 2. stopnia	Wstrzymać dawkę(-i) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia leczenia kortykosteroidami
	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii ciężkiej rzekomoporażnej 3. lub 4. stopnia	Trwale odstawić lek
Inne działania niepożądane		

Reakcje związane z infuzją	Stopień 1.	Rozważyć premedykację w ramach zapobiegania następcom reakcjom związanym z infuzją. Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Stopień 2.	Przerwać infuzję. Wznówić infuzję po ustąpieniu reakcji lub poprawie do stopnia 1., i zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać

ALAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginianowa, HRT = hormonalna terapia zastępcza, SJS = zespół Stevensa-Johnsona, TEN = martwica toksyczno-rozpływna naskórka, GGN = górna granica normy

¹ Ocena stopnia nasilenia działań toksycznych według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych wersja 4.0 opracowanych przez National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE v4.0, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Stopień nasilenia zapalenia przysadki mózgowej według NCI-CTCAE wersja 5.0.

² Wznówić u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem objawów (stopień 0 lub 1.) po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów przez co najmniej 1 miesiąc. Zakończyć i nie wznowiać leczenia, jeśli objawy nie ustąpią całkowicie lub częściowo w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów lub nie można zmniejszyć dawki prednizonu do ≤ 10 mg/dobę (lub odpowiednika) w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów.

³ Zaleca się dawkę początkową 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub odpowiednika, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do ≤ 10 mg/dobę (lub odpowiednika) przez przynajmniej 1 miesiąc, z wyjątkiem zapalenia płuc, dla którego zaleca się dawkę początkową 2 do 4 mg/kg mc./dobę.

⁴ Występuje jako zespół nakładania dwóch lub wszystkich trzech chorób. W celu oceny zalecanej modyfikacji leczenia należy wziąć pod uwagę najcięższy stopień wg kryteriów CTCAE określony na podstawie poszczególnych zdarzeń.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tevimbra u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pierwsza infuzja w dawce 200 mg powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do wlewów dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek.

Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie). Jeśli wlew będzie dobrze tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut.

Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena statusu PD-L1

Podczas oceny statusu PD-L1 guza ważne jest, aby wybrać właściwie zweryfikowaną metodologię w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich oznaczeń.

Karta dla pacjenta

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Tevimbra muszą otrzymać Kartę dla Pacjenta, w celu uzyskania informacji o ryzyku związanym z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym podczas leczenia produktem Tevimbra (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Lekarz przepisujący ten produkt musi omówić z pacjentem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w trakcie leczenia produktem Tevimbra.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia tislelizumabem zgłaszano występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Większość tych zdarzeń ulegała poprawie po przerwaniu podawania tislelizumabu, po podaniu kortykosteroidów i (lub) rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Wystąpienie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zgłaszano również po podaniu ostatniej dawki tislelizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu mogą wystąpić jednocześnie.

Należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę, gdy zachodzi podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć alternatywne przyczyny, w tym zakażenie. W zależności od nasilenia działań niepożądanych podawanie tislelizumabu należy wstrzymać i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). W oparciu o ograniczone dane z badań klinicznych można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli działań niepożądanych o podłożu immunologicznym za pomocą kortykosteroidów (patrz punkt 4.2 i 4.8). Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc.

Dane z badań obserwacyjnych pacjentów z wcześniej występującą chorobą autoimmunologiczną (*ang. autoimmune disease, AID*) wskazują, że ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych o podłożu immunologicznym po terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego może być zwiększone w porównaniu z ryzykiem u pacjentów bez wcześniejszej AID. Ponadto często występowały zaostrzenia podstawowej AID, ale większość z nich miała łagodny przebieg i poddawała się leczeniu.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. U pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy przeprowadzić ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny powikłań o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby oraz zmian parametrów czynności wątroby. Próby wątrobowe należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia.

Pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki wysypki skórnej lub zapalenia skóry o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem podejrzewanych reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia skórnych działań niepożądanych leczenie tislelizumabem należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (*ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (*ang. erythema multiforme, EM*), zespołu Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS*) i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (*ang. toxic epidermal necrolysis, TEN*), niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów otrzymujących tislelizumab (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SCAR (np. zapowiadająca chorobę gorączka, objawy grypopodobne, zmiany dotyczące błony śluzowej lub postępująca wysypka skórna) oraz należy wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR, należy wstrzymać podawanie tislelizumabu, a pacjenta należy skierować na konsultację ze specjalistą w celu ustalenia rozpoznania i leczenia. Jeśli wystąpienie SCAR zostanie potwierdzone, leczenie tislelizumabem należy zakończyć i nie wznowiać (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, często przebiegającego z biegunką. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Należy wykluczyć przyczyny o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem jelita grubego o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym, w tym zaburzeń tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej i cukrzycy typu 1. W takich przypadkach konieczne może być zastosowanie leczenia wspomagającego w zależności od charakteru konkretnego zaburzenia endokrynologicznego. Konieczne może być długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (ang. *hormone replacement therapy*, HRT) w przypadku wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym.

Pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia tarczycy

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń tarczycy, w tym zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy. Pacjentów należy kontrolować (rozpoczynając leczenie, regularnie w trakcie leczenia oraz w zależności od wskazań klinicznych na podstawie oceny klinicznej) pod kątem zmian parametrów czynności tarczycy oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń tarczycy. Niedoczynność tarczycy można leczyć stosując HRT bez przerywania leczenia tislelizumabem i bez stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy można leczyć objawowo (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki niedoczynności kory nadnerczy. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niedoczynności kory nadnerczy. Należy rozważyć kontrolę parametrów czynności nadnerczy i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia przysadki mózgowej. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej/niedoczynności przysadki mózgowej. Należy rozważyć kontrolę czynności przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki cukrzycy typu 1, w tym kwasicy ketonowej. Pacjentów należy kontrolować pod kątem hiperglikemii oraz innych przedmiotowych i podmiotowych objawów cukrzycy. W przypadku cukrzycy typu 1 należy podawać insulinę. U pacjentów z ciężką hiperglikemią lub kwasicą ketonową (stopnia ≥ 3 .) należy wstrzymać leczenie tislelizumabem oraz wdrożyć leczenie przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.2). Leczenie tislelizumabem może zostać wznowione po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych.

Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia nerek o podłożu immunologicznym z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy kontrolować pod kątem zmian parametrów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy), a inne przyczyny zaburzeń czynności nerek należy wykluczyć.

Pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym przebiegającym z zaburzeniami czynności nerek należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano inne klinicznie istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, polimialgię reumatyczną, zapalenie osierdzia, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie mózgu, miastenia, zespół Sjögrena i zespół Guillaina-Barrégo (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z innymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Odrzucenie przeszczepionego narządu mięszonego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie tislelizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego. W przypadku każdego pacjenta należy rozważyć korzyści z leczenia tislelizumabem względem ryzyka możliwego odrzucenia narządu.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących tislelizumab zgłaszano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej ((ang. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) (patrz punkt 4.8). HLH jest stanem zagrożenia życia, charakteryzującym się gorączką, wysypką skórą, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby i (lub) śledziony oraz cytopeniami. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów klinicznych HLH. W wypadku podejrzenia HLH należy przerwać podawanie tislelizumabu w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych i rozpocząć leczenie HLH. W przypadku potwierdzenia rozpoznania HLH należy przerwać podawanie tislelizumabu.

Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii o podłożu immunologicznym

Przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii (występującego jako nakładanie się dwóch lub wszystkich trzech chorób), niektóre zakończone zgonem, obserwowano w przypadku stosowania tislelizumabu. Wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie są niezbędne ze względu na powiązaną zachorowalność i ryzyko zgonu (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją

Zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją (stopnia 3. lub wyższego) u pacjentów otrzymujących tislelizumab (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją.

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z którymkolwiek z następujących zaburzeń zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych: początkowy stan sprawności według ECOG wyższy niż lub równy 2; aktywne przerzuty w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych; potencjalnie nawracająca choroba autoimmunologiczna czynna lub w wywiadzie; każda choroba wymagająca leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; czynne lub nieleczone zakażenie wirusem HIV; nieleczone zapalenie wątroby typu B lub bycie nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu C; śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; podanie szczepionek

zawierających żywe drobnoustroje w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; ciężka nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność stosując tislelizumab u pacjentów z tych grup po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie.

Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu

Każdy mililitr tego produktu leczniczego zawiera 0,069 mmol (1,6 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 16 mg sodu na fiolkę o objętości 10 ml, co odpowiada 0,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Tevimbra należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Polisorbat 20 (E432)

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 20 w każdym ml koncentratu, co odpowiada 4 mg w dwóch fiolkach 10 ml na jedną infuzję produktu leczniczego Tevimbra. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze stwierdzonymi alergiami.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tislelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, usuwanym z krążenia w wyniku przemian katabolicznych. W związku z tym nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani inne enzymy biorące udział w metabolizmie leków, można oczekiwać, że zahamowanie lub indukcja tych enzymów przez jednocześnie podawane produkty lecznicze nie wpłynie na farmakokinetykę tislelizumabu.

Należy unikać stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w chwili rozpoczynania leczenia, przed rozpoczęciem podawania tislelizumabu, z wyjątkiem małych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność tislelizumabu. Jednak po rozpoczęciu leczenia tislelizumabem można podać kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy można także stosować w premedykacji, gdy tislelizumab jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) łagodzenia działań niepożądanych chemioterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Tislelizumabu nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (metody, dla których odsetek kobiet zachodzących w ciążę jest mniejszy niż 1%) podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tislelizumabu.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tislelizumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, tislelizumab może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest podawany kobietom w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu tislelizumabu na reprodukcję. Niemniej jednak w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 zaburza mechanizmy tolerancji płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień.

Wiadomo, że ludzkie IgG4 (immunoglobuliny) przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, tislelizumab, jako wariant IgG4 może potencjalnie przeniknąć od matki do rozwijającego się płodu. Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Tislelizumabu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tislelizumab przenika do mleka ludzkiego. Jego wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią oraz na wytwarzanie mleka jest nieznany.

Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych produktu Tevimbra u noworodków/dzieci karmionych piersią, kobietom należy poradzić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tevimbra.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu tislelizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań tislelizumabu dotyczących wpływu na reprodukcję i toksycznego wpływu na rozwój. Wyniki 3-miesięcznego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wskazują na znaczny wpływ na narządy rozrodcze samców i samic małp cynomolgus, gdy tislelizumab podawano w dawkach 3, 10 lub 30 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 13 tygodni (7 podań leku) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tevimbra wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłoszono uczucie zmęczenia po podaniu tislelizumabu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1952 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: niedokrwistość (27,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (24,7%), uczucie zmęczenia (24,6%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (22,0%). Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3./4. ($\geq 2\%$) była niedokrwistość (4,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), zapalenie płuc (3,6%), hiponatremia (2,9%), zwiększenie stężenia bilirubiny (2,8%), nadciśnienie tętnicze (2,4%) i uczucie zmęczenia (2,1%). U 1,0% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,61%), zapalenie płuc (0,10%), zapalenie wątroby (0,10%), małopłytkowość (0,05%), duszności (0,05%) i zmniejszony apetyt (0,05%). Spośród 1952 pacjentów u 40,7% ekspozycja na tislelizumab trwała dłużej niż 6 miesięcy, a u 24,7% ekspozycja trwała dłużej niż 12 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych dotyczących 1950 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie, z wyjątkiem badania BGB A317-315, w którym pacjenci otrzymywali również tislelizumab w dawce 400 mg raz na 6 tygodni w leczeniu adjuwantowym po leczeniu neoadjuwantowym i zabiegu chirurgicznym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: neutropenia (71,6%), niedokrwistość (67,2%), małopłytkowość (48,7%) nudności

(43,3%), uczucie zmęczenia (40,8%), zmniejszenie apetytu (40,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (30,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (30,3%), wysypka (21,4%) i biegunka (20,3%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 2\%$) były: neutropenia (45,2%), niedokrwistość (14,5%), małopłytkowość (14,1%), hiponatremia (4,6%), hipokaliemia (4,5%), uczucie zmęczenia (4,2%), zapalenie płuc (4,0%), limfopenia (3,1%), wysypka (2,9%), zmniejszenie apetytu (2,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (2,1%). U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to: zapalenie płuc (0,50%), zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,30%), duszność (0,20%), zapalenie mięśnia sercowego (0,20%), zapalenie wątroby (0,05%), małopłytkowość (0,05%), zapalenie jelita grubego (0,05%), hipokaliemia (0,05) i zapalenie mięśni (0,05%). Spośród 1950 pacjentów, u 56,5% ekspozycja na tislelizumab trwała 6 miesięcy lub dłużej, a u 31,9% ekspozycja trwała 12 miesięcy lub dłużej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych pochodzących od pacjentów leczonych produktem Tevimbra w monoterapii (N = 1952) oraz w skojarzeniu z chemioterapią (N = 1950). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdym układzie i narządzie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania każdego działania niepożądanego określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono począwszy do najcięższych.

Tabela 2 Działania niepożądane produktu Tevimbra stosowanego w monoterapii (N=1952) i w skojarzeniu z chemioterapią (N = 1950)

	Tislelizumab w monoterapii N = 1952	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią N = 1950
Działania niepożądane	Kategoria częstości (Wszystkie stopnie nasilenia)	Kategoria częstości (Wszystkie stopnie nasilenia)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej ¹	Często*	Bardzo często*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość ²	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ³	Bardzo często*	Bardzo często*
Neutropenia ⁴	Często	Bardzo często
Limfopenia ⁵	Często	Bardzo często
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Nieznana	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół Sjögrena	#	Niezbyt często
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii	#	Niezbyt często*
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niedoczynność tarczycy ⁶	Bardzo często	Bardzo często
Nadczynność tarczycy ⁷	Często	Często
Zapalenie tarczycy ⁸	Często	Niezbyt często
Niedoczynność kory nadnerczy ⁹	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie przysadki mózgowej ¹⁰	Niezbyt często	Niezbyt często

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hiperglikemia ¹¹	Często	Bardzo często
Hiponatremia ¹²	Często	Bardzo często
Hipokaliemia ¹³	Często	Bardzo często*
Cukrzyca ¹⁴	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zespół Guillaina-Barrégo	Rzadko	Rzadko
Zapalenie mózgu ¹⁵	#	Rzadko
Miastenia	#	Rzadko
Zaburzenia oka		
Zapalenie błony naczyniowej oka ¹⁶	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia serca		
Zapalenie mięśnia sercowego ¹⁷	Niezbyt często	Często*
Zapalenie osierdzia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie tętnicze ¹⁸	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Często*	Często*
Zapalenie płuc ¹⁹	Często*	Często*
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka ²⁰	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej ²¹	Często	Często
Zapalenie trzustki ²²	Niezbyt często	Często
Zapalenie jelita grubego ²³	Niezbyt często	Często
Celiakia	Rzadko	#
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zapalenie wątroby ²⁴	Często*	Często*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ²⁵	Bardzo często	Bardzo często
Świąd	Bardzo często	Bardzo często
Bielactwo nabyte ²⁶	Niezbyt często	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Niezbyt często	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko	#
Toksyczna rozplywna martwica naskórka ²⁷	Nieznana*	Nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów	Często	Bardzo często
Ból mięśni	Często	Często
Zapalenie mięśni ²⁸	Niezbyt często	Niezbyt często*
Zapalenie stawów ²⁹	Niezbyt często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zapalenie nerek ³⁰	Niezbyt często	Niezbyt często
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ³¹	Rzadko	#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Uczucie zmęczenia ³²	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka ³³	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszony apetyt	Bardzo często*	Bardzo często

Badania diagnostyczne		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ³⁴	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Często	Często
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z infuzją ³⁵	Często	Często
¹ Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej obejmuje następujące preferowane terminy (PT): zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> , aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc spowodowane przez grzyby z rodzaju <i>Candida</i> , mykoplazmatyczne zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane przez gronkowce i wirusowe zapalenie płuc. ² Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość i zmniejszone stężenie hemoglobiny. ³ Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszona liczba płytek krwi i małopłytkowość immunologiczna. ⁴ Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia i zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych ⁵ Limfopenia obejmuje następujące PT: limfopenia, zmniejszona liczba limfocytów i zmniejszony odsetek limfocytów. ⁶ Niedoczynność tarczycy obejmuje następujące PT: niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie przeciwciał przeciw tarczycowym, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszone stężenie hormonów tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie wolnej trójjodotyroniny, zmniejszone stężenie trójjodotyroniny, pierwotna niedoczynność tarczycy, ośrodkowa niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie tyroksyny. ⁷ Nadczynność tarczycy obejmuje następujące PT: zmniejszone stężenie tyreotropiny we krwi, nadczynność tarczycy, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększone stężenie wolnej tyroksyny, zwiększone stężenie tyroksyny, zwiększone stężenie wolnej trójjodotyroniny i zwiększone stężenie trójjodotyroniny. ⁸ Zapalenie tarczycy obejmuje następujące PT: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, niebolesne zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy. ⁹ Niewydolność kory nadnerczy obejmuje następujące PT: choroba Addisona, niewydolność kory nadnerczy, niedobór glukokortykosteroidów, niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym, pierwotna niewydolność kory nadnerczy i wtórna niewydolność kory nadnerczy. ¹⁰ Zapalenie przysadki mózgowej obejmuje następujące PT: zapalenie przysadki mózgowej i niedoczynność przysadki mózgowej. ¹¹ Hiperglikemia obejmuje następujące PT: hiperglikemia i zwiększone stężenie glukozy we krwi. ¹² Hiponatremia obejmuje następujące PT: hiponatremia i zmniejszone stężenie sodu we krwi. ¹³ Hipokaliemia obejmuje następujące PT: hipokaliemia i zmniejszone stężenie potasu we krwi. ¹⁴ Cukrzyca obejmuje następujące PT: cukrzyca, cukrzycowa kwasica ketonowa, ketoza cukrzycowa, kwasica ketonowa, cukrzyca typu 1 i autoimmunologiczna cukrzyca o późnym początku u dorosłych (ang. <i>latent autoimmune diabetes</i>). ¹⁵ Zapalenie mózgu obejmuje PT: zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym. ¹⁶ Zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje następujące PT: zapalenie naczyń i siatkówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki oka. ¹⁷ Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje następujące PT: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego. ¹⁸ Nadciśnienie tętnicze obejmuje następujące PT: nadciśnienie tętnicze, zwiększone ciśnienie krwi i nadciśnienie samoistne. ¹⁹ Zapalenie płuc obejmuje następujące PT: zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc. ²⁰ Biegunka obejmuje następujące PT: biegunka i częste wypróżnienia. ²¹ Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki jamy ustnej i afty. ²² Zapalenie trzustki obejmuje następujące PT: zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.		

23	Zapalenie jelita grubego obejmuje następujące PT: autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym.
24	Zapalenie wątroby obejmuje następujące PT: zapalenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, hepatotoksyczność, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, uszkodzenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
25	Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, autoimmunologiczne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, wysypka grudkowa, pokrzywka, rumień, złuszczenie się skóry, osutka polekowa, wysypka plamista, łuszczyca, wysypka krostkowa, wysypka trądzikopodobna, wysypka swędząca, rogowacenie liszajowate, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, wysypka okołomieszkowa, rumień guzowaty i pemfigoid.
26	Bielactwo nabyte obejmuje następujące PT: leukodermia, depigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry i bielactwo nabyte.
27	Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu.
28	Zapalenie mięśni obejmuje następujące PT: zapalenie mięśni, rhabdomyolizę i zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym.
29	Zapalenie stawów obejmuje następujące PT: zapalenie stawów, zapalenie wielostawowe i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym.
30	Zapalenie nerek obejmuje następujące PT: zapalenie nerek, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, zaburzenia nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
31	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego obejmuje następujące PT: niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym. Przypadki zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.
32	Uczucie zmęczenia obejmuje następujące PT: uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie, spadek kondycji fizycznej i letarg.
33	Gorączka obejmuje następujące PT: podwyższona temperatura ciała i gorączka.
34	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi obejmuje następujące PT: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny bezpośredniej, zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej we krwi i hiperbilirubinemia.
35	Reakcja związana z infuzją obejmuje następujące PT: reakcja anafilaktyczna, dreszcze, obrzęk rogówki, alergiczne zapalenie skóry, wysypka polekowa, nadwrażliwość na lek, obrzęk twarzy, obrzęk dziąseł, nadwrażliwość, niedrożność krtani, obrzęk warg, obrzmienie warg, obrzęk ust, świąd alergiczny, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka świądowa, alergiczny nieżyt nosa, obrzęk twarzy, obrzęk języka, nadwrażliwość typu I, pokrzywka, reakcja związana z infuzją i reakcja nadwrażliwości związana z infuzją.
*	W tym zakończone zgonem
#	Nie zgłoszono w tym ustawieniu puli

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych tislelizumabu stosowanego w monoterapii w badaniach klinicznych. Dane dotyczące istotnych działań niepożądanych tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią podano, jeśli odnotowano klinicznie znaczące różnice w porównaniu z tislelizumabem stosowanym w monoterapii.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5,1% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (1,3%), stopnia 2. (2,1%), stopnia 3. (1,3%), stopnia 4. (0,3%) i stopnia 5. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 1,0 dzień do 55,0 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 7,0 dni do 33,7 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 1,8% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 1,9% pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 47,0% pacjentów.

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów z radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie (8,4%) niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej radioterapii na klatkę piersiową (3,6%).

Zapalenie płuc wystąpiło u 11,2% pacjentów z NDRP leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. U pacjentów z NDRP leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie płuc wystąpiło u 8,3% pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 1,2% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,2%), stopnia 3. (0,6%) i stopnia 4. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 22,0 dni (zakres: 1,0 dni do 4,1 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 6,0 dni do 6,6 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,3% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,8% pacjentów z powodu zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60,9% pacjentów.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 12,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (7,7%), stopnia 2. (3,7%), stopnia 3. (1,0%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 1,0 dzień do 36,1 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,1 miesiąca (zakres: 1,0 dni do 36,7 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 1,3% pacjentów. Skórne działania niepożądane ustąpiły u 72,0% pacjentów.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki SJS i TEN, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,4%) i stopnia 3. (0,2%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,0 miesiąca (zakres: 6,0 dni do 26,5 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 28,0 dni (zakres: 9,0 dni do 26,7 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,4% pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 81,8% pacjentów.

Zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,3%), stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 15,0 dni do 39,3 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 5,0 dni do 5,2 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,2% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,5% pacjentów. Zapalenie mięśni/rabdomioliza ustąpiły u 75,0% pacjentów.

Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Choroby tarczycy

Niedoczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii niedoczynność tarczycy wystąpiła u 13,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (6,4%), stopnia 2. (7,3%), stopnia 3. (0,1%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 1 dzień do 29,9 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia zdarzenia do jego ustąpienia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,0 dni do 27,0 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,6% pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 36,4% pacjentów.

Nadczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii nadczynność tarczycy wystąpiła u 5,1% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (4,4%) i stopnia 2. (0,7%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 6,0 dni do 39,4 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 8,0 dni do 22,1 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,3% pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 77,0% pacjentów.

Zapalenie tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie tarczycy wystąpiło u 1,1% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,5%) i stopnia 2. (0,6%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,0 miesiąca (zakres: 14,0 dni do 20,7 miesiąca). Mediana czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,0 miesiąca (zakres: 20,0 dni do 15,3 miesiąca). Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego z pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Zapalenie tarczycy ustąpiło u 38,1% pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii niewydolność kory nadnerczy wystąpiła u 0,5% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 10,3 miesiąca (zakres: 1,4 miesiąca do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 30,0 dni do 13,6 miesiąca). Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego z pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,4% pacjentów. Niewydolność kory nadnerczy ustąpiła u 30,0% pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie przysadki mózgowej (stopnia 2.) wystąpiła u 0,3% pacjentów.

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 9,0 miesiąca (zakres: 22,0 dni do 16,2 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia zdarzenia wyniosła 2,3 miesiąca (tylko 1 zdarzenie ustąpiło). Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe ani nie przerwano u żadnego z pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 20,0% pacjentów.

Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii cukrzyca typu 1 wystąpiła u 0,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2 (0,3%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,5 miesiąca (zakres: 1,1 miesiąca do 36,1 miesiąca). Mediana czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 22,0 dni (zakres: 5,0 dni do 3,6 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,2% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Cukrzyca typu 1 ustąpiła u 8,3% pacjentów.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,2% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,1%) i stopnia 3. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 15,0 dni do 12,1 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wynosiła 9,0 dnia (tyle samo w przypadku 2 zdarzeń, które ustąpiły). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,1% pacjentów. Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym ustąpiły u 50,0% pacjentów.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,4%), stopnia 2. (0,2%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 14,0 dni do 33,6 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 4,0 dni do 15,6 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,4% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,4% pacjentów. Zapalenie mięśnia sercowego ustąpiło u 60,0% pacjentów.

Zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło u 1,2% pacjentów leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w tym zdarzenia stopnia 5. (0,2%).

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

W trakcie leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tislelizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 3,0% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 3. (0,1%). Leczenie tislelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,1% pacjentów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym reakcji anafilaktycznej i wstrząsu anafilaktycznego.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych do stopnia 3. lub 4. były następujące: 0,1% zwiększone stężenie hemoglobiny, 4,4% zmniejszone stężenie hemoglobiny, 0,9% zmniejszona liczba leukocytów, 8,9% zmniejszona liczba limfocytów, 0,2% zwiększona liczba limfocytów, 2,1% zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych, 1,3% zmniejszona liczba płytek krwi, 2,6% zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, 0,3% zmniejszenie stężenia albumin, 2,7% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 4,8% zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,8% zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,9% zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, 1,2% zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,4% zwiększenie stężenia glukozy, 0,5% zmniejszenie stężenia glukozy, 0,9% zwiększenie stężenia potasu, 2,9% zmniejszenie stężenia potasu, 0,1% zwiększenie stężenia sodu, 6,5% zmniejszenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych do stopnia 3. lub 4. były następujące: 14,2% zmniejszone stężenie hemoglobiny, 23,3% zmniejszona liczba leukocytów, 17,9% zmniejszona liczba limfocytów, 0,1% zwiększona liczba limfocytów, 47,2% zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych, 14,1% zmniejszona liczba płytek krwi, 3,5% zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, 0,5% zmniejszone stężenie albuminy, 0,8% zwiększenie

aktywności fosfatazy zasadowej, 3,1% zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,0% zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,3% zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, 1,8% zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,5% zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% zwiększenie stężenia glukozy, 1,3% zwiększenie stężenia potasu, 7,6% zmniejszenie stężenia potasu, 0,3% zwiększenie stężenia sodu i 11,5% zmniejszenie stężenia sodu.

Immunogenność

Wśród 3614 pacjentów, u których możliwa była ocena miana przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*, ADA), u 21,1% pacjentów wykryto ADA związane z leczeniem, a przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralising antibodies*, NAbs) wykryto u 0,9% pacjentów. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że status obecności ADA był statystycznie istotną zmienną towarzyszącą klirensu; jednakże obecność ADA związanych z leczeniem skierowanych przeciwko tislelizumabowi wydaje się nie mieć żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lub skuteczność.

Wśród pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny ADA otrzymujących dawkę 200 mg raz na 3 tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym dawkę 400 mg raz na 6 tygodni w leczeniu adjuwantowym resekcyjnego NDRP), odnotowano następujące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) odpowiednio w populacji z obecnością ADA w porównaniu z populacją bez ADA: AE stopnia ≥ 3 52,5% w por. z 42,1%, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) 39,0% w por. z 31,8%, AE prowadzące do zakończenia leczenia tislelizumabem 12,3% w por. z 11,4% (w przypadku monoterapii); zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 80,0% w porównaniu do 78,6%, ciężkie zdarzenia niepożądane 43,3% w porównaniu do 41,0%, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia tislelizumabem 13,6% w porównaniu do 13,5% (w przypadku leczenia skojarzonego).

Pacjenci, u których doszło do powstania ADA podczas leczenia na ogół prezentowali gorszy stan zdrowia i mniej korzystną charakterystykę choroby przed rozpoczęciem leczenia, co może zakłócać interpretację analizy bezpieczeństwa. Dostępne dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących możliwego wzorca występowania działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku po zastosowaniu tislelizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią pomiędzy pacjentami w wieku <65 lat a pacjentami w wieku pomiędzy 65 a 74 lata. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tislelizumabu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo uważnie obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09

Mechanizm działania

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych (ang. *cell-based assays*) w warunkach *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie modelowania i symulacji zależności pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w skuteczności ani w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy dawką 200 mg podawaną raz na 3 tygodnie a dawką 400 mg podawaną raz na 6 tygodni.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe resekcyjnego NDRP: BGB-A317-315

BGB-A317-315 było randomizowanym badaniem III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, mającym na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowego leczenia tislelizumabem z podwójną chemioterapią pochodnymi platyny, a następnie adjuwantowym leczeniem tislelizumabem w porównaniu z neoadjuwantowym leczeniem placebo z podwójną chemioterapią pochodnymi platyny, a następnie adjuwantowym leczeniem placebo u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II lub IIIA.

Do badania włączono pacjentów z potwierdzonym histologicznie stadium II lub IIIA (AJCC 8th) NDRP z PS ECOG 0 lub 1 i bez znanych mutacji EGFR lub translokacji genu ALK oraz potwierdzoną kwalifikowalnością do resekcji R0 z zamiarem wyleczenia. Pacjenci w stadium IIIB nie zostali włączeni do badania.

Poniższe kryteria selekcji definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów w stadium II - IIIA zgodnie z 8. edycją systemu oceny zaawansowania AJCC:

- Wielkość guza > 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2;
- Guzy naciekające struktury klatki piersiowej (naciekające bezpośrednio opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, oskrzele główne, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne);
- Guzy > 4 cm, które powodują niedodmę obturacyjną rozciągającą się do okolicy wnęki, obejmującą część lub całość płuca lub obejmującą oskrzele główne niezależnie od odległości od ostrogi tchawicy, lub atakują opłucną trzewną (PL1 lub PL2) dla statusu N0;
- Guzy z oddzielnym guzkiem (guzkami) w tym samym płacie co pierwotny rak płuca.

Łącznie 453 pacjentów przydzielono losowo (1:1) do następujących grup:

- Grupa otrzymująca tislelizumab: neoadjuwantowy tislelizumab w dawce 200 mg w dniu 1 w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc. lub karboplatyną AUC 5 mg/ml/min i pemetreksedem w dawce 500 mg/m² pc. lub paklitakselem w dawce 175 mg/m² pc. w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 3 do 4 cykli. Po zabiegu chirurgicznym podawano adjuwantowo tislelizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni przez maksymalnie 8 cykli.
- Grupa otrzymująca placebo: neoadjuwantowe placebo w dniu 1 w skojarzeniu z cisplatyną 75 mg/m² lub karboplatyną AUC 5 mg/ml/min i pemetreksedem 500 mg/m² pc. lub

paklitakselem 175 mg/m² w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 3 do 4 cykli. Po operacji, placebo podawano co 6 tygodni przez maksymalnie 8 cykli.

Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową otrzymywali pemetreksed, podczas gdy pacjenci z histologią płaskonabłonkową otrzymywali paklitaksel, przy czym o wyborze cisplatyny lub karboplatyny dla wszystkich pacjentów decydowali badacze. Jeśli było to wskazane, pacjenci byli poddawani pooperacyjnej radioterapii adjuwantowej przed adjuwantowym podaniem tislelizumabu lub placebo. Podawanie tislelizumabu i chemioterapii kontynuowano do zakończenia leczenia, wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnego AE, zgonu lub decyzji pacjenta i (lub) badacza o przerwaniu stosowania badanego leczenia.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) na podstawie prowadzonej centralnie metodą ślepej próby niezależnej analizy (ang. *blinded independent central review*, BICR) i odsetek głównych odpowiedzi patologicznych (MPR) na podstawie prowadzonej metodą ślepej próby niezależnej analizy patologicznej (ang. *blinded independent pathological review*, BIPR). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (ang. *pathological complete response*, pCR) według BIPR i całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS).

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były ogólnie zrównoważone między 2 grupami leczenia. Charakterystyka wyjściowa wszystkich 453 randomizowanych pacjentów była następująca: średnia wieku 62 lata (zakres od 30 do 80 lat); 40% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat; 3,3% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat; 90,5% pacjentów było płci męskiej; 100% Azjatów (wszyscy włączeni do badania w Chinach), 65,3% miało wynik ECOG PS równy 0; 84,5% było obecnymi lub byłymi palaczami; 78,1% miało zdiagnozowaną histologię płaskonabłonkową; 58,5% miało chorobę w stadium IIIA; 57,8% wykazywało ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$.

U 84,1% pacjentów w grupie otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią pochodnymi platyny przeprowadzono operację radykalną w porównaniu z 76,2% pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię pochodnymi platyny.

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie MPR, EFS, pCR i OS u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej tislelizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

We wstępnie określonej analizie pośredniej EFS (data odcięcia danych 21 sierpnia 2023 r.) HR EFS wyniósł 0,56 (95% CI: 0,40, 0,79; test jednostronny, wartość p równa 0,0003), a mediana czasu obserwacji OS według odwrotnej metody Kaplana-Meiera wyniosła 24,6 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab i 22,7 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 3, Rycina 1 i Rycina 2 podsumowują wyniki skuteczności.

Przy wstępnie określonej analizie końcowej (data odcięcia danych 07.03.2025), mediana czasu obserwacji OS według odwrotnej metody Kaplana-Meiera wyniosła 43,3 miesiąca (95% CI: 41,2, 44,6) w grupie otrzymującej tislelizumab i 41,6 miesiąca (95% CI: 39,9, 43,8) w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 3 Wyniki skuteczności w badaniu BGB-A317-315¹

	Grupa otrzymująca tislelizumab (N=226)	Grupa otrzymująca placebo (N=227)
Czas przeżycia wolny od zdarzeń		
Zdarzenia, n (%)	72 (31.9)	98 (43.2)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (50,3, NE)	30.6 (16.6, 45.3)
HR (95% CI) ^a	0.58 (0.43, 0.79)	
Silna odpowiedź patologiczna		

n (%)	127 (56.2)	34 (15)
95% CI ^c	(49.5, 62.8)	(10.6, 20.3)
Różnica, % (95% CI) ^d	41.1 (33.2, 49.1)	
Wartość p ^e	<0.0001	
Całkowity czas przeżycia		
Zgony, n (%)	52 (23.0)	70 (30.8)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI) ^a	0.65 (0.45, 0.93)	
Wartość p ^b	0.0093	

CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; NE = niemożliwe do oszacowania; NR = nie osiągnięto
Pacjenci bez operacji lub wyników patologicznych zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.

¹ Wstępnie określona analiza końcowa MPR została oparta na danych z datą graniczną 20 lutego 2023 r., a wstępnie określona analiza końcowa EFS i OS została oparta na danych z datą graniczną 7 marca 2025 r.

(a) Współczynnik ryzyka i 95% CI oszacowano przy użyciu stratyfikowanego modelu regresji Coxa ze stratyfikacją według histologii, stadium choroby i ekspresji PD-L1 z zastosowaniem technologii interaktywnych odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT).

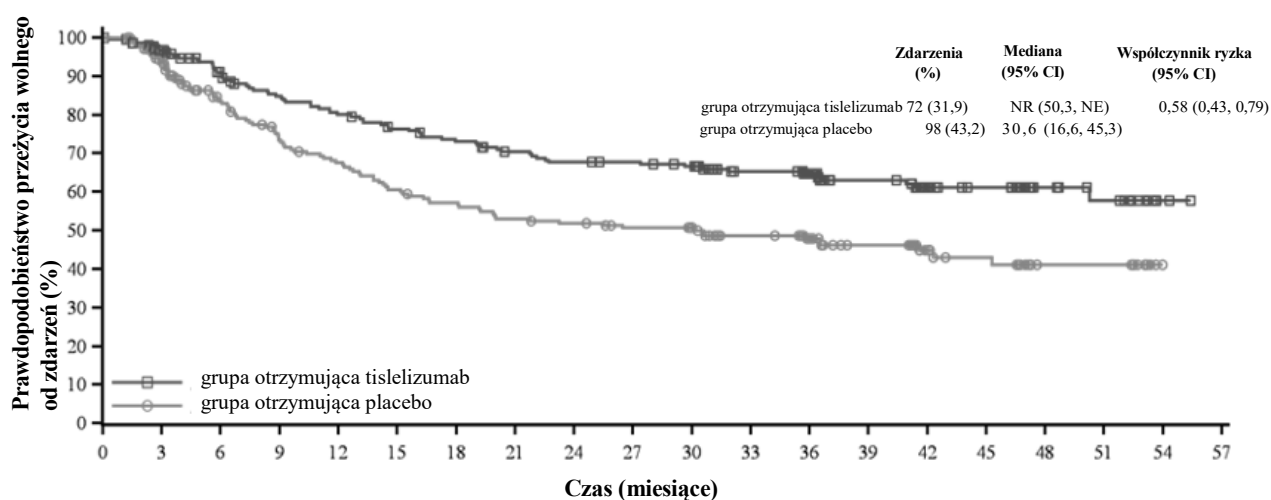
(b) Wartość p obliczono za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według histologii, stadium choroby i ekspresji PD-L1 z IRT.

(c) 95% CI oszacowano przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

(d) Oszacowano wspólną różnicę ryzyka Mantela-Haenszela wraz z 95% CI skonstruowanymi przy użyciu aproksymacji normalnej i estymatora wariancji Sato, stratyfikowaną według histologii, stadium choroby i ekspresji PD-L1 z IRT.

(e) Wartość p uzyskano przy użyciu metody Cochran-Mantela-Haenszela stratyfikowanej według histologii, stadium choroby i ekspresji PD-L1 z IRT.

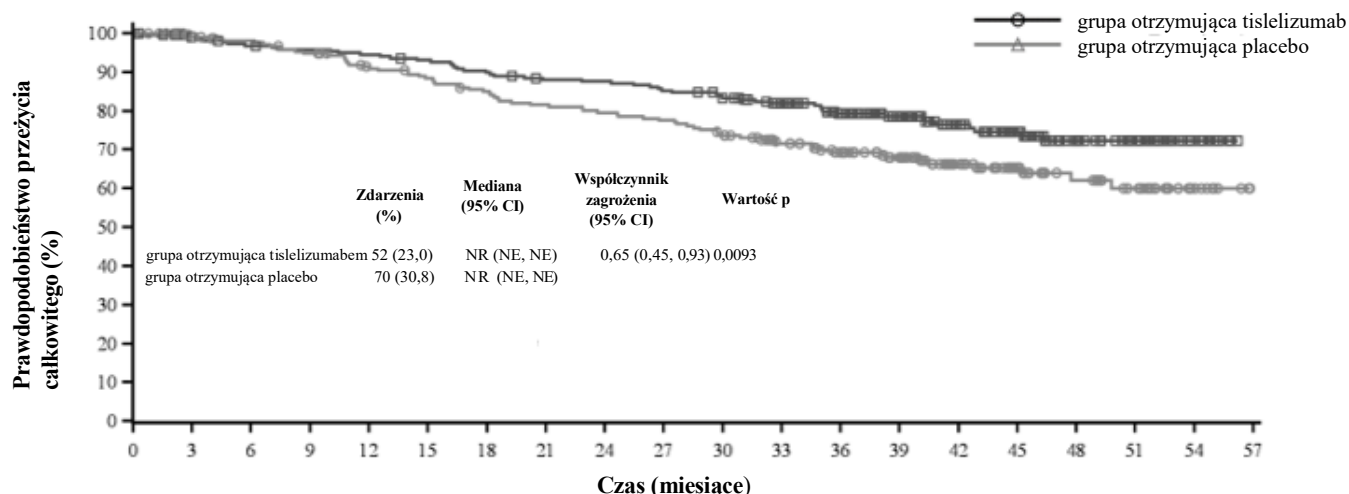
Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od zdarzeń w badaniu BGB-A317-315



Liczba pacjentów zagrożonych

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

Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia w badaniu BGB-A317-315



Liczba pacjentów zagrożonych

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

W badaniu BGB-A317-315 przeprowadzono analizę podgrup u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ (grupa otrzymująca tislelizumab [n=130; 58%] w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [n=132; 58%]) i PD-L1 $< 1\%$ (co wyklucza brak oceny/wynik nieokreślony) (grupa otrzymująca tislelizumab [n=89; 39%] w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [n=84; 37%]). HR EFS wynosił 0,53 (95% CI: 0,35, 0,79) u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ i 0,70 (95% CI: 0,43, 1,14) u pacjentów z PD-L1 $< 1\%$. OS HR wynosił 0,61 (95% CI: 0,38, 0,98) u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ i 0,91 (95% CI: 0,50, 1,64) u pacjentów z PD-L1 $< 1\%$.

Leczenie pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP: badanie BGB-A317-304

BGB-A317-304 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z pochodną platyny-pemetreksesem w porównaniu z samą pochodną platyny-pemetreksesem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią i którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji ani radiochemioterapii pochodnymi platyny lub u których występował niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami.

Z badania wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu oraz do opon mózgowo-rdzeniowych; wykrytymi mutacjami genu EGFR lub translokacjami genu ALK wrażliwymi na dostępne terapie celowane inhibitorami, aktywną chorobą autoimmunologiczną i każdą inną chorobą wymagającą leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg na dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi.

Łącznie 334 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup otrzymujących tislelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z pemetreksesem w dawce 500 mg/m² pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. lub cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc. (grupa T+PP, N = 223) lub pemetreksesem w dawce 500 mg/m² pc. i karboplatiną o AUC 5 mg/ml/min. lub cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc. (grupa PP, N = 111). Wybór pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) należał do badacza.

Leki podawano w 3-tygodniowych cyklach. Po podaniu 4., 5. lub 6 cyklu chemioterapii lub tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wybraną przez badacza pacjenci z grupy T+PP otrzymywali tislelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² pc. W 3-tygodniowych cyklach do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; pacjenci z grupy PP otrzymywali pemetreksed w dawce 500 mg/m² pc. do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, a pacjenci z progresją choroby potwierdzoną przez Niezależną Komisję Oceniającą (ang. *Independent Review Committee*, IRC) mieli możliwość zmiany leczenia na tislelizumab w monoterapii podawany w 3-tygodniowych cyklach.

Randomizację poddano stratyfikacji według ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (ang. *tumour cells*, TC) (<1% lub 1% do 49% lub ≥50%) i stadium choroby (IIIB lub IV), zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji zaawansowania raka (ang. *Cancer Staging Manual*) opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocenę guza przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy, następnie co 9 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu BGB-A317-304 była następująca: mediana wieku 61 lat (zakres: 25 do 75), 29% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych; 74% stanowili mężczyźni; 100% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego (wszyscy zostali włączeni do badania w Chinach); u 23,4% pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0, a u 76,6% stan sprawności wg ECOG wyniósł 1; u 18,3% pacjentów występowała choroba w stadium IIIB; u 26,6% status rearanżacji genu ALK był nieznany, a u 73,4% rearanżacja genu ALK nie występowała; 36,2% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; 5,4% pacjentów miało przerzuty do mózgu. Charakterystyka pod względem wieku, płci, stanu sprawności według ECOG, stadium choroby, palenia tytoniu, wyniku TC PD-L1 i wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego była wyważona pomiędzy grupami leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) według RECIST w. 1.1 oceniany przez IRC w analizie populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR) oceniane przez IRC i przez badacza.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty w analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 23 stycznia 2020 r.), wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS w grupie T+PP w porównaniu z grupą PP. Stratyfikowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,65 (95% CI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), z medianą PFS wynoszącą 9,7 miesiąca w grupie T+PP i 7,6 miesiąca w grupie PP. Mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 9,9 miesiąca w grupie T+PP i 9,7 miesiąca w grupie PP.

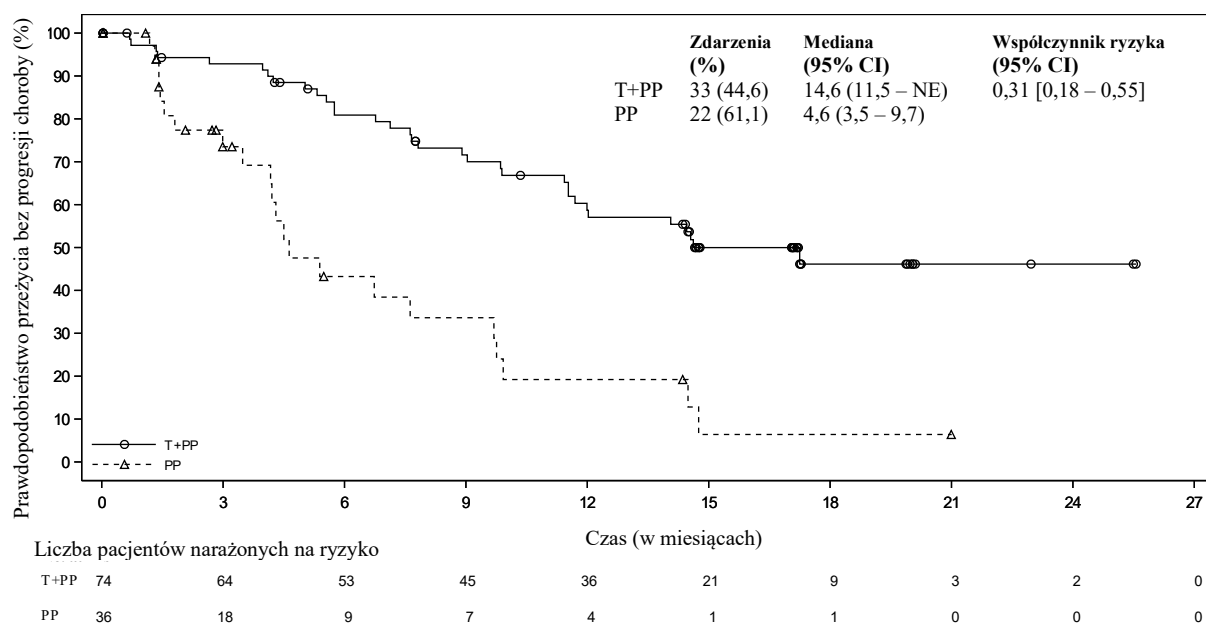
Wyniki dotyczące skuteczności w analizie końcowej (data zamknięcia bazy danych 26 października 2020 r.) były zgodne z wynikami analizy etapowej. W końcowej analizie mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 18,4 miesiąca w grupie T+PP i 18,0 miesiąca w grupie PP.

Spośród 334 pacjentów w badaniu BGB-A317-304, 110 (33%) pacjentów miało ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥ 50%. Spośród nich 74 pacjentów było w grupie tislelizumabu i chemioterapii, a 36 pacjentów było w grupie placebo i chemioterapii. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% w komórkach nowotworowych w analizie końcowej przedstawiono w Tabeli 4, a krzywą Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 3 i 4.

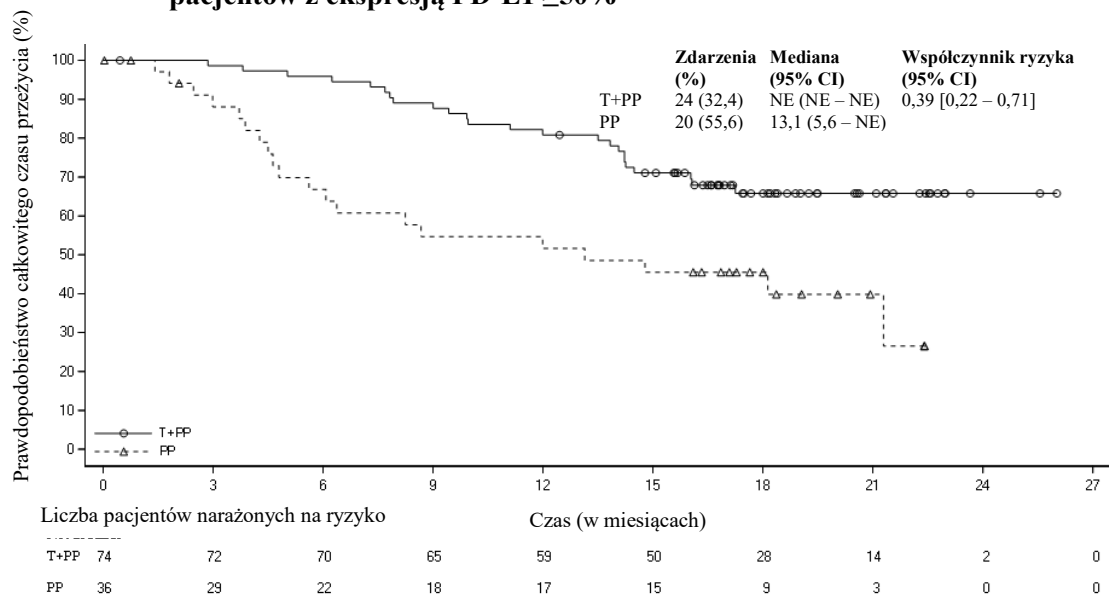
Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Punkt końcowy	Tislelizumab + pemetreksed + pochodna platyny (n = 74)	Pemetreksed + pochodna platyny (n = 36)
PFS		
Zdarzenia, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Zgony, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Najlepsza odpowiedź całkowita, n (%)^b		
ORR ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
DoR^b		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie; NE = niemożliwe do oszacowania.		
Mediany na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności oszacowanymi metodą Brookmeyera i Crowleya.		
^a Współczynnik ryzyka oszacowano w stratyfikowanym modelu Coxa, a grupą odniesienia była grupa otrzymująca pemetreksed + pochodną platyny, która została poddana stratyfikacji według stadium zaawansowania choroby (IIIB lub IV).		
^b PFS opierał się na oświadczeniu IRC, a ORR/DoR opierały się na odpowiedzi potwierdzonej przez IRC.		
^c 95% CI obliczono stosując metodę Cloppera-Pearsona.		

Rycina 3 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



Rycina 4 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



Leczenie pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP: badanie BGB-A317-307

BGB-A317-307 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub nab-paklitakselem i karboplatiną ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji guza ani radiochemioterapii pochodnymi platyny, lub u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami.

Z badania wyłączono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, wykrytymi mutacjami genu EGFR lub translokacjami genu ALK wrażliwymi na dostępną terapię celowaną inhibitorami, aktywną chorobą autoimmunologiczną lub innym zaburzeniem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg dobowe prednizonu lub jego odpowiednika) lub innego leczenia immunosupresyjnego.

Łącznie 360 pacjentów zostało losowo przydzielonych (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej tislelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. (grupa T+PC, N = 120), lub do grupy otrzymującej tislelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m² pc. i karboplatiną o AUC 5 mg/ml/min (grupa T+nPC, N = 119), lub do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. (grupa PC, N = 121).

Leczenie podawano w 3-tygodniowych cyklach, dopóki pacjent nie otrzymał 4 do 6 cykli chemioterapii lub tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, według uznania badacza. Pacjenci w grupach T+nPC i T+PC otrzymywali tislelizumab do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pacjentom w grupie PC z progresją choroby umożliwiono zmianę leczenia na tislelizumabu w monoterapii podawany w 3-tygodniowym cyklu.

Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (TC) (<1% lub 1% do 49% lub $\geq 50\%$) i stadium zaawansowania choroby (IIIB lub IV), zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji zaawansowania raka (ang. *Cancer Staging Manual*) opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1(SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocenę nowotworu przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy, później co 9 tygodni przez pozostałą część pierwszego roku leczenia, a następnie co 12 tygodni do czasu progresji choroby.

Charakterystyka wyjściowa badanej populacji przedstawiała się następująco: mediana wieku 62,0 lata (zakres: 34 do 74), 35,3% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym; 91,7% stanowili mężczyźni; 100% pacjentów była pochodzenia azjatyckiego (wszyscy zostali włączeni do badania w Chinach), u 23,6% pacjentów wynik stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 0, u 76,4% pacjentów wynik stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 1; u 33,9% pacjentów rozpoznano stadium IIIB choroby, a u 66,1% rozpoznano stadium IV w punkcie początkowym; 16,4% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; u 38,3% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł <1%, u 25,3% wynik PD-L1 TC był $\geq 1\%$ i $\leq 49\%$, a u 34,7% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł $\geq 50\%$. Charakterystyka pacjentów pod względem wieku, płci, stanu sprawności według ECOG, stadium choroby, palenia tytoniu, ekspresji PD-L1 w TC i wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego była wyważona pomiędzy badanymi grupami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC według RECIST w. 1.1 w analizie ITT, który miał być testowany sekwencyjnie w grupie T+PC w porównaniu z grupą PC oraz w grupie T+nPC w porównaniu z grupą PC. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) oceniane przez IRC i badacza.

Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty w analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 06 grudnia 2019 r.), wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS po zastosowaniu tislelizumabu w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną (grupa T+PC) oraz tislelizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksem i karboplatiną (grupa T+nPC) w porównaniu z paklitaksem i karboplatiną (grupa PC). Stratyfikowany HR (grupa T+PC w porównaniu z grupą PC) wynosił 0,48 (95% CI: 0,34, 0,69; $p < 0,0001$). Stratyfikowany HR (grupa T+nPC w porównaniu z grupą PC) wynosił 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64; $p < 0,0001$). Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca w grupie T+PC, 7,6 miesiąca w grupie T+nPC i 5,4 miesiąca w grupie PC. Mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 8,8 miesiąca w grupie T+PC, 8,8 miesiąca w grupie T+nPC oraz 8 miesięcy w grupie PC.

Analiza końcowa (data zamknięcia bazy danych 30 września 2020 r.) wykazała spójne wyniki analizy etapowej. W końcowej analizie mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 18,8 miesiąca w grupie T+PC, 18,9 miesiąca w grupie T+nPC oraz 18,1 miesiąca w grupie PC.

Wyniki skuteczności w analizie końcowej przedstawiono w Tabeli 5 oraz na Rycinie 5 i Rycinie 6.

Tabela 5 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-307

Punkt końcowy	Tislelizumab + paklitaksel + karboplatyna (N = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna (N = 119)	Paklitaksel + karboplatyna (N = 121)
PFS			
Zdarzenia, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Zgony, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,752 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
DoR^b			
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

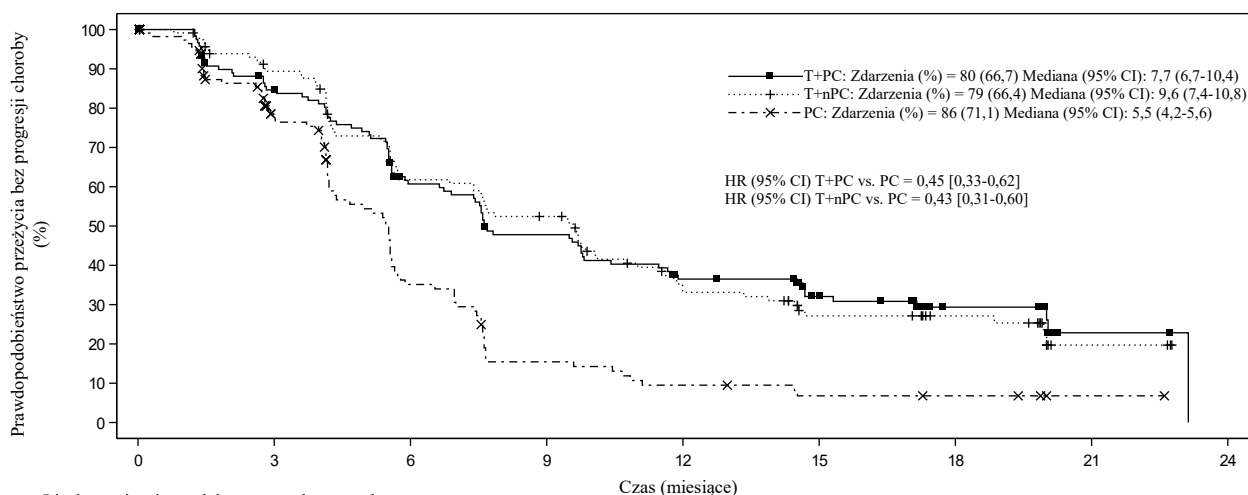
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie; NE = niemożliwe do oszacowania.

^a Stratyfikacja według następujących czynników: stadium choroby (IIIB lub IV) i ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych ($\geq 50\%$ TC lub od 1% do 49% TC lub $<1\%$ TC).

^b PFS opierał się na oświadczeniu IRC, a ORR/DoR opierały się na odpowiedzi potwierdzonej przez IRC.

Rycina 5 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu BGB-A317-307 w ocenie IRC

Grupa T+PC w porównaniu z grupą T+nPC w porównaniu z grupą PC



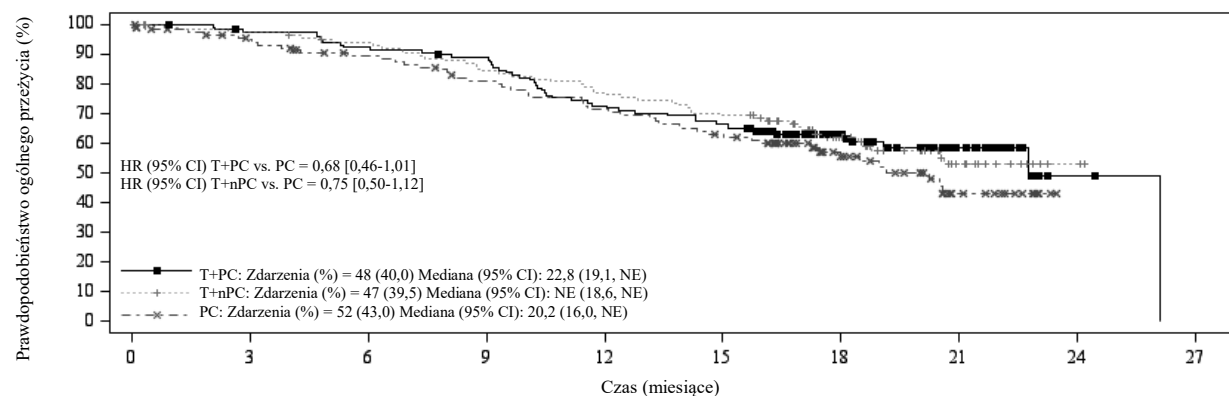
Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko

Czas	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

CI = przedział ufności; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatyna; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatyna; PC = paklitaksel+karboplatyna.

Rycina 6 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-307

Grupa T+PC w porównaniu z grupą T+nPC w porównaniu z grupą PC



Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko

Czas	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
T+PC	120	115	109	104	85	78	46	17	2	0
T+nPC	119	113	107	96	88	79	46	20	2	0
PC	121	108	96	85	75	65	35	13	0	0

CI = przedział ufności; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatyna; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatyna; PC = paklitaksel+karboplatyna; NE = niemożliwe do oszacowania.

Analizy podgrup wykazały spójny korzystny wpływ leczenia na PFS w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na główne cechy demograficzne i rokowanie, w tym ekspresję PD-L1 oraz stadium zaawansowania nowotworu IIIB i IV:

- w grupie T+PC, HR PFS wyniósł 0,57 (95% CI, HR = 0,34; 0,94) dla PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,21, 0,76) dla zakresu od 1 do 49% i 0,44 (95% CI, HR = 0,26, 0,75) dla $\geq 50\%$.
- w grupie T+nPC, HR PFS wyniósł 0,65 (95% CI, HR = 0,40; 1,06) dla PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,22, 0,74) dla zakresu od 1 do 49% i 0,33 (95% CI, HR = 0,18, 0,59) dla $\geq 50\%$.

Wcześniej leczony NDRP: badanie BGB-A317-303

BGB-A317-303 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w porównaniu z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lub po leczeniu pochodnymi platyny.

Z badania wyłączono pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR lub rearanżacją genu ALK, wcześniej leczonych inhibitorem PD-(L)1 lub inhibitorem CTLA-4, z czynną chorobą autoimmunologiczną lub innym zaburzeniem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg dobową prednizonu lub jego odpowiednika) lub innego leczenia immunosupresyjnego.

Łącznie 805 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup otrzymujących tislelizumab w dawce 200 mg podawanej dożylnie co 3 tygodnie (N = 535) lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. podawanej dożylnie co 3 tygodnie (N = 270). Randomizację stratyfikowano według typu histologicznego (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), rzutu leczenia (drugi lub trzeci) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (TC) ($\geq 25\%$ lub <25%). Podawanie docetakselu i tislelizumabu kontynuowano do czasu progresji choroby, ocenianej przez badacza według RECIST w. 1.1 lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana_PD-L1 (SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocenę nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni przez 52 tygodnie po randomizacji, a następnie co 12 tygodni. Przeżycie sprawdzano co 3 miesiące po zakończeniu stosowania badanego leku.

Charakterystyka wyjściowa badanej populacji przedstawiała się następująco: mediana wieku 61 lat (zakres: od 28 do 88), 32,4% pacjentów było w wieku 65 lat i starszym, 3,2% pacjentów było w wieku 75 lat i starszym; 77,3% stanowili mężczyźni; 17,0% stanowiły osoby rasy kaukaskiej, a 79,9% osoby pochodzenia azjatyckiego; u 20,6% pacjentów stan sprawności według ECOG wyniósł 0, a u 79,4% stan sprawności według ECOG wyniósł 1; u 85,5% pacjentów występowała choroba z przerzutami; 30,3% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; u 46,0% pacjentów w badaniu histologicznym rozpoznano raka płaskonabłonkowego, a u 54,0% pacjentów - raka niepłaskonabłonkowego; u 65,8% pacjentów występował typ dziki, a u 34% status genu EGFR był nieznany; u 46,1% pacjentów występował typ dziki, a u 53,9% status genu ALK był nieznany; u 7,1% pacjentów występowały wcześniej leczone przerzuty do mózgu.

U 57,0% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł <25%, a u 42,5% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł $\geq 25\%$. Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie według dwulekowego schematu pochodnymi platyny: 84,7% pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, a 15,3% pacjentów przeszło wcześniej dwie terapie.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: OS w populacji ITT oraz populacji chorych z ekspresją PD-L1 TC $\geq 25\%$. Do dodatkowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS, ORR i DoR w ocenie badacza.

Badanie BGB-A317-303 osiągnęło oba podwójne pierwszorzędowe punkty końcowe: OS w analizie ITT i PD-L1 $\geq 25\%$ w populacji objętej analizą. W określonej *a priori* analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 10 sierpnia 2020 r.), zaobserwowano statystycznie znaczącą poprawę OS w populacji ITT. Wyniki przemawiały na korzyść grupy otrzymującej tislelizumab (HR = 0,64; 95% CI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). Mediana OS wyniosła 17,2 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab i 11,9 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel. Mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 19,5 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab i 17,0 miesięcy w grupie otrzymującej docetaksel. W końcowej analizie (data odcięcia danych 15 lipca 2021 r. z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 14,2 miesiąca) statystycznie istotną poprawę OS zaobserwowano w zestawie analiz PD-L1 $\geq 25\%$ na korzyść grupy otrzymującej tislelizumab (stratyfikowany HR = 0,53; 95% CI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) z medianą OS wynoszącą 19,3 miesiąca dla grupy otrzymującej tislelizumab i 11,5 miesiąca dla grupy otrzymującej docetaksel. Mediana czasu obserwacji OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 31,1 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab i 27,9 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

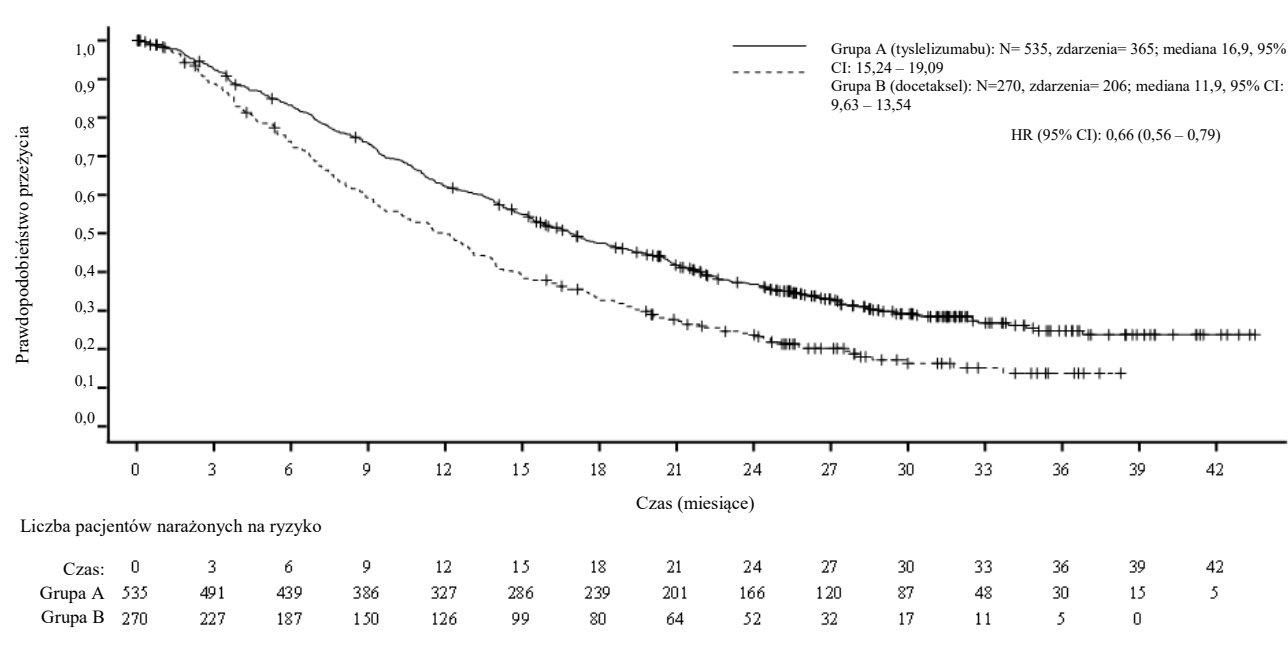
W analizie końcowej (data zamknięcia bazy danych 15 lipca 2021 r.) wykazano spójne wyniki oceny skuteczności w populacji ITT w porównaniu z analizą etapową.

W Tabeli 6 i na Rycinie 7 podsumowano wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-303 (populacja objęta analizą ITT) w analizie końcowej.

Tabela 6 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-303

Punkt końcowy	Tislelizumab (N = 535)	Docetaksel (N = 270)
OS		
Zgony, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Zdarzenia, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
DoR^c		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediany na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności oszacowanymi metodą Brookmeyera i Crowleya.		
^a Współczynnik ryzyka oszacowano na podstawie stratyfikowanego modelu Coxa, a grupą odniesienia była grupa otrzymująca docetaksel.		
^b Stratyfikacja według następujących czynników: typ histologiczny (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), rzut leczenia (drugi lub trzeci) i ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych (wynik PD-L1 ≥25% lub wynik PD-L1 <25%).		
^c Potwierdzone przez badacza.		

Rycina 7 Wykres KaplanaMeiera przedstawiający OS w badaniu BGBA317303 (populacja ITT objęta analizą)



Określone *a priori* analizy podgrup wykazały spójny wpływ leczenia na OS przemawiający na korzyść tislelizumabu w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na najważniejsze cechy demograficzne i rokowanie.

W Tabeli 7 podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS w zależności od ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<25% TC, ≥25% TC) w określonych *a priori* analizach podgrup.

Tabela 7 Wyniki skuteczności dotyczące OS w zależności od ekspresji PD-L1 guza (<25% TC, ≥25% TC) w BGB-A317-303

	Grupa otrzymująca tislelizumab	Grupa otrzymująca docetaksel
	N = 535	N = 270
Ekspresja PDL1 w komórkach nowotworowych <25%, n	307	152
Zdarzenia, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
Ekspresja PDL1 w komórkach nowotworowych ≥25%, n	227	115
Zdarzenia, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Współczynnik ryzyka i jego 95% CI oszacowano na podstawie niestratyfikowanego modelu Coxa.		

Drobnokomórkowy rak płuca

Leczenie pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium: BGB-A317-312
BGB-A317-312 było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy III oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną i etopozydem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem ES-SCLC potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, którzy nie otrzymali wcześniej żadnego leczenia systemowego z powodu ES-SCLC i w stanie sprawności ECOG 0 lub 1.

Łącznie zrandomizowano 457 pacjentów (w stosunku 1:1) do grup otrzymujących:

- grupa otrzymująca tislelizumab + chemioterapię: tislelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z karboplatiną o AUC 5 mg/ml/min albo cisplatyną w dawce 75 mg/m² w dniu 1. oraz etopozyd w dawce 100 mg/m² dożylnie w dniach 1., 2. i 3. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle;
- grupa otrzymująca placebo + chemioterapię: placebo w skojarzeniu z karboplatiną o AUC 5 mg/ml/min albo cisplatyną w dawce 75 mg/m² w dniu 1. oraz etopozyd w dawce 100 mg/m² dożylnie w dniach 1., 2. i 3. każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle.

Wybór pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) należał do badacza. Podawanie tislelizumabu w dawce 200 mg w monoterapii albo placebo kontynuowano co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności wg ECOG (0 albo 1), chemioterapii wybranej przez badacza (karboplatyna albo cisplatyna) oraz przerzutów do mózgu (tak albo nie).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w zbiorze analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w ocenie badacza, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR) według kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa w obu grupach leczenia były zasadniczo zrównoważone. Charakterystyka wyjściowa wszystkich 457 zrandomizowanych pacjentów była następująca: mediana wieku 62 lata (zakres: od 31 do 78 lat); 37,2% pacjentów było w wieku ≥65 lat; 81,4% stanowili mężczyźni; 100% pacjentów pochodzenia azjatyckiego (wszyscy zostali włączeni do badania w Chinach), u 84,9% pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 1; 1,1% pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie; 79% pacjentów otrzymywało karboplatinę według wyboru badacza; 62,6% pacjentów aktualnie paliło tytoń; u 89,3% pacjentów występowała choroba w stadium IV wg 7. wydania klasyfikacji AJCC.

W momencie przeprowadzania wstępnie określonej analizy końcowej (data zamknięcia bazy danych 19 kwietnia 2023 r.) w badaniu BGB-A317-312 wykazano statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Stratyfikowany HR wynosił 0,75 (95% CI: 0,61, 0,93; jednostronna wartość p 0,004), a mediana OS wynosiła 15,5 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z 13,5 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

W toku zaktualizowanej analizy opisowej (data zamknięcia bazy danych 29 grudnia 2023 r.) uzyskano wyniki dotyczące skuteczności zgodne z wynikami analizy końcowej. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej pod kątem OS obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wynosiła 39,8 miesiąca (95% CI: od 36,2 do 41,4 miesiąca) w grupie otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią i 36,4 miesiąca (95% CI: od 35,0 do 40,9 miesiąca) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki zaktualizowanej analizy dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 8 i na Rycinie 8. Dane dotyczące pacjentów z przerzutami do mózgu są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

Tabela 8 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BGB-A317-312 – zaktualizowana analiza

	Tislelizumab + chemioterapia (N = 227)	Placebo + chemioterapia (N = 230)
Całkowity czas przeżycia		
Zgony, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Mediana (miesiące) (95% CI) ^a	15,5 (13,5, 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,78 (0,63, 0,95)	
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Zdarzenia, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Mediana (miesiące) (95% CI) ^a	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,65 (0,53; 0,80)	
Całkowity odsetek odpowiedzi ^c , (%) (95% CI) ^d	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące) ^c (95% CI) ^a	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

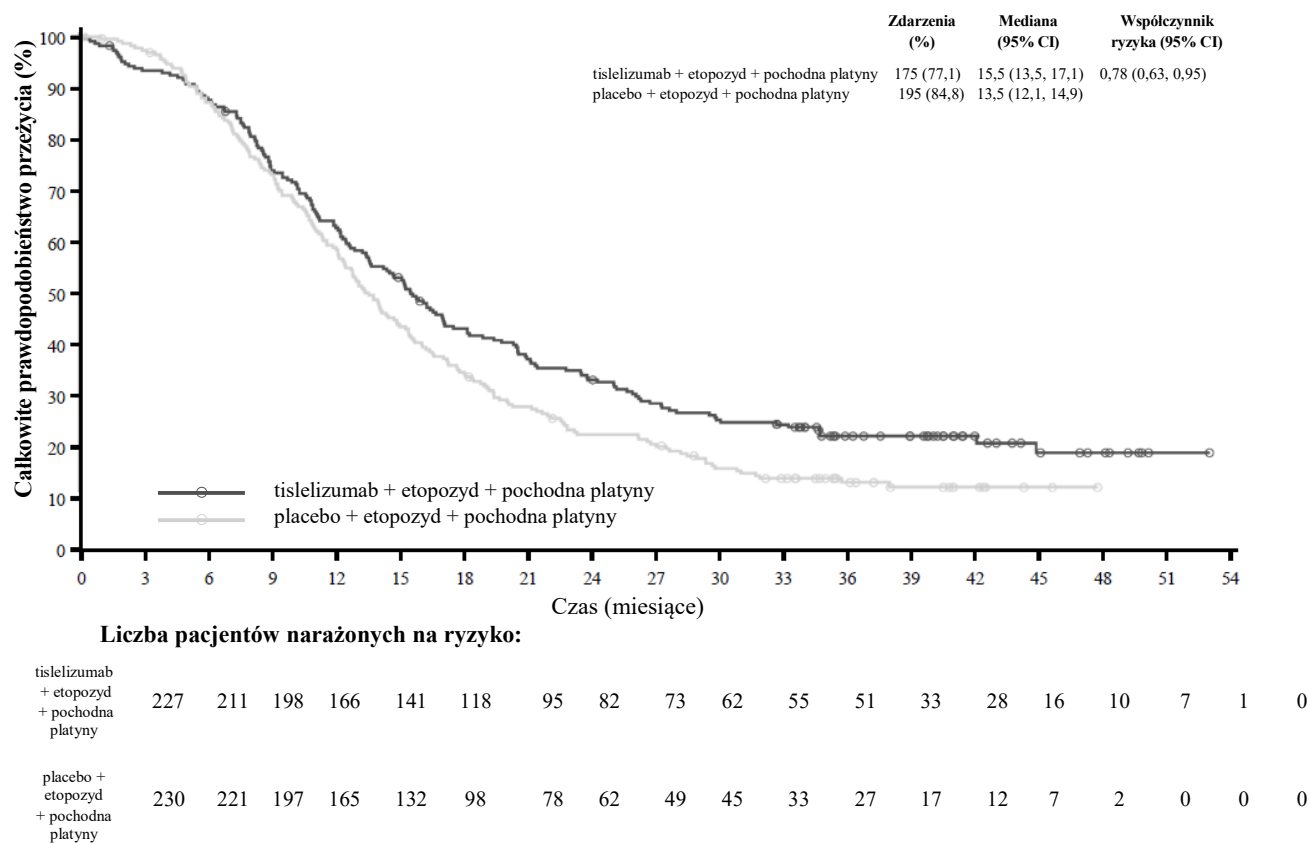
^a Medianę oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI oszacowano metodą Brookmeyera i Crowleya z transformacją podwójnie logarytmiczną.

^b Współczynnik ryzyka i 95% CI oszacowano przy użyciu modelu regresji Coxa stratyfikowanego według stanu sprawności wg ECOG (1 albo 0) i pochodnej platyny (karboplatyna albo cisplatyna), a grupą odniesienia była grupa otrzymująca placebo + chemioterapię.

^c Obiektywne odpowiedzi na leczenie potwierdzano według kryteriów RECIST w wersji 1.1.

^d 95% CI oszacowano, stosując metodę Cloppera-Pearsona.

Rycina 8 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-312



Gruzołakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ)

Leczenie pierwszego rzutu gruczołakoraka G/GEJ: BGB-A317-305

BGB-A317-305 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem G/GEJ.

Do badania włączono wyłącznie pacjentów z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem, u których nie zastosowano wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby. Pacjenci mogli otrzymać wcześniejszą terapię neoadiuwantową lub adiuwantową, o ile została ona zakończona i nie wystąpił u nich nawrót ani progresja choroby przez co najmniej 6 miesięcy.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie, który był oceniany prospektywnie w centralnym laboratorium za pomocą wyniku TAP, który jest definiowany jako całkowity odsetek obszaru guza (guza i dowolnego zrębu desmoplastycznego) pokrytego komórkami nowotworowymi z barwieniem błonowym PD-L1 (dowolna intensywność) i komórkami odpornościowymi związanymi z guzem z barwieniem PD-L1 (dowolna intensywność), ocenianym wizualnie przez patologów przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263).

Z badania wykluczono pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, nieodróżnicowanym lub innym typem histologicznym G/GEJ oraz pacjentów z nowotworami HER-2 dodatnimi.

Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego (Chiny [w tym Tajwan] lub Japonia i Korea Południowa lub reszta świata [ROW, w tym USA i Europa]), ekspresji PD-L1 (wynik TAP PD-L1 $\geq 5\%$ lub wynik TAP PD-L1 $< 5\%$), obecności przerzutów do otrzewnej (tak lub nie) i opcji ICC (oksaliplatyna w skojarzeniu z kapecytabiną lub cisplatyna w skojarzeniu 5-FU).

Pacjenci byli randomizowani (w stosunku 1:1) do otrzymywania tislelizumabu w dawce 200 mg lub placebo co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie w cyklu 21-dniowym. Tislelizumab (lub placebo) podawano do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Po 24 miesiącach leczenia badana terapia mogła być kontynuowana przez okres dłuższy niż dwa lata, jeśli badacz uznał, że leży to w najlepszym interesie pacjenta na podstawie oceny korzyści klinicznych i potencjalnego ryzyka.

Chemioterapia składała się z:

- oksaliplatyny w dawce 130 mg/m^2 dożylnie w dniu 1. i kapecytabiny w dawce 1000 mg/m^2 doustnie dwa razy na dobę przez 14 kolejnych dni; cykle powtarzane co 3 tygodnie. Oksaliplatyna była podawana przez maksymalnie 6 cykli, a kapecytabina była podawana jako leczenie podtrzymujące według uznania badacza do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
- lub
- cisplatyny w dawce 80 mg/m^2 dożylnie w dniu 1 i 5-FU w dawce $800 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny codziennie w dniach od 1. do 5., powtarzanym co 3 tygodnie. Cisplatynę i 5-FU podawano przez maksymalnie 6 cykli.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były czas całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w zbiorze analizy z dodatnią ekspresją PD-L1 (wynik TAP PD-L1 $\geq 5\%$) i zbiorze analizy ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci). Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były PFS, ORR i DoR, oceniane przez badacza zgodnie z RECIST v1.1, oraz jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

Ocenę guza przeprowadzano co około 6 tygodni w ciągu pierwszych 48 tygodni, a następnie co około 9 tygodni.

Łącznie 997 pacjentów przydzielono losowo do grupy tislelizumab + chemioterapia (n = 501) lub grupy placebo + chemioterapia (n = 496). Spośród 997 pacjentów 546 (54,8%) miało wynik PD-L1 $\geq 5\%$ (tislelizumab + chemioterapia: n = 274; placebo + chemioterapia: n = 272), 931 (93,4%)

otrzymało leczenie oksaliplatyną + kapecytabiną (tislelizumab + chemioterapia: n = 466; placebo + chemioterapia: n = 465).

U pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1 z wynikiem TAP $\geq 5\%$, wyjściowa charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku 62 lata (zakres: od 23 do 84 lat), 39,2% w wieku 65 lat lub starszych; 72,2% mężczyzn; 23,1% rasy białej i 73,8% rasy azjatyckiej; 33,7% z PS ECOG 0 i 66,3% z PS ECOG 1. Łącznie 79,9% pacjentów miało pierwotną lokalizację guza w żołądku; 98,5% pacjentów miało chorobę przerzutową na początku badania; odpowiednio 43,6% i 39,7% pacjentów miało przerzuty do wątroby i otrzewnej.

We wstępnie określonej analizie pośredniej BGB-A317-305 wykazał statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów randomizowanych do ramienia tislelizumab + chemioterapia w porównaniu z ramieniem placebo + chemioterapia u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$. Stratyfikowany HR wynosił 0,74 (95% CI: 0,59 do 0,94; 1-stronna wartość p równa 0,0056), z medianą OS wynoszącą 17,2 miesiąca w ramieniu tislelizumab + chemioterapia w porównaniu do 12,6 miesiąca w ramieniu placebo + chemioterapia. Badanie wykazało również statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$. Stratyfikowany HR wynosił 0,67 (95% CI: 0,55 do 0,83; 1-stronna wartość p < 0,0001), z medianą PFS wynoszącą 7,2 miesiąca dla tislelizumabu + chemioterapii w porównaniu do 5,9 miesiąca dla placebo + chemioterapii.

We wstępnie określonej analizie końcowej BGB-A317-305 wykazał statystycznie istotną poprawę u wszystkich randomizowanych pacjentów. Stratyfikowany HR wynosił 0,80 (95% CI: 0,70 do 0,92; 1-stronna wartość p równa 0,0011), z medianą OS wynoszącą 15,0 miesięcy w ramieniu tislelizumab + chemioterapia w porównaniu do 12,9 miesiąca w ramieniu placebo + chemioterapia. Zaktualizowane wyniki OS u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ były zgodne z wynikami analizy pierwotnej.

Wyniki końcowej analizy skuteczności u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ przedstawiono w tabeli 9 i na rycinie 9.

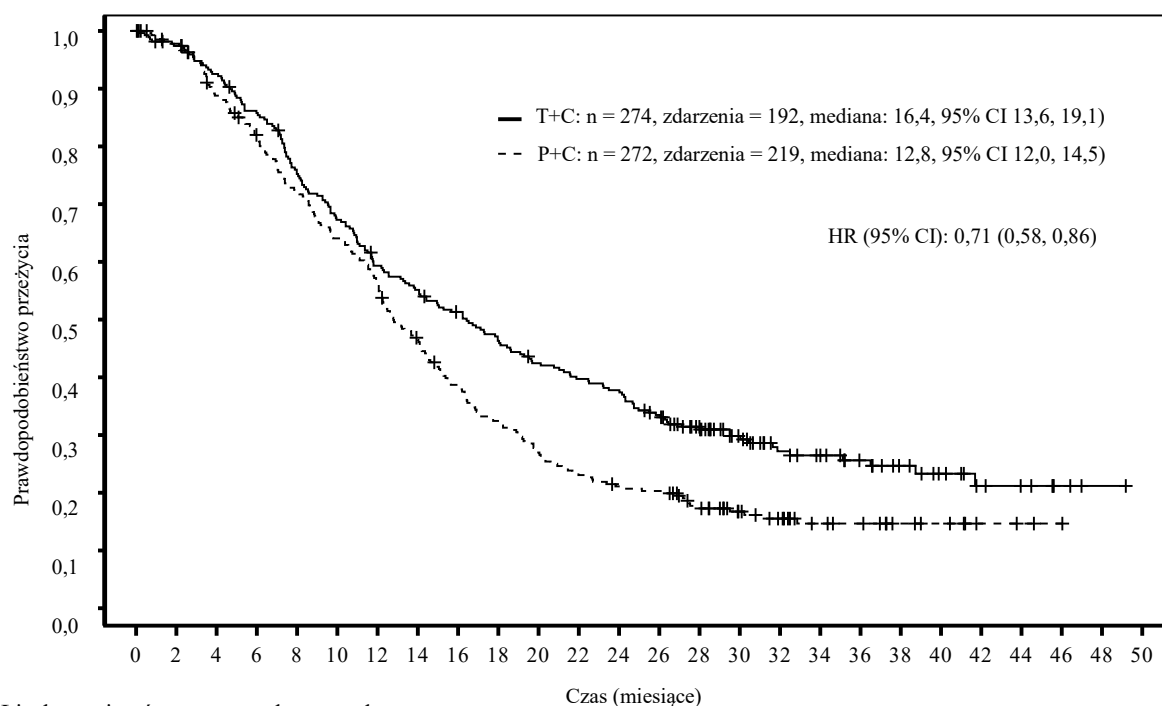
Tabela 9 Wyniki skuteczności dla pacjentów uczestniczących w badaniu BGB-A317-305 z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ (analiza końcowa)

	Tislelizumab + chemioterapia (n = 274)	Placebo + chemioterapia (n = 272)
Pacjenci z wynikiem PD-L1 ≥5%		
Mediana obserwacji kontrolnej w ramach badania (miesiące) ^a	32,5	32,2
OS		
Zgon, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Mediana ^b (miesiące) (95% CI)	16,4 (13,6, 19,1)	12,8 (12,0, 14,5)
Współczynnik ryzyka ^c (95% CI)	0,71 (0,58, 0,86)	
Wartość p ^{c,d}	0,0003 ^e	
PFS		
Progresja choroby lub zgon, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Mediana ^b (miesiące) (95% CI)	7,2 (5,8, 8,4)	5,9 (5,6, 7,0)
Współczynnik ryzyka ^c (95% CI)	0,68 (0,56, 0,83)	
ORR (%) (95% CI)	51.5 (45.4, 57.5)	42.6 (36.7, 48.8)

OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie

- a Mediana obserwacji kontrolnej w ramach badania została oszacowana na podstawie metody odwróconej Kaplana-Meiera.
- b Mediany zostały oszacowane na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności oszacowanymi metodą Brookmeyera i Crowleya.
- c Stratyfikacja według regionu (Azja Wschodnia lub USA, Europa) oraz obecności przerzutów do otrzewnej.
- d Jednostronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.
- e Nominalna wartość p.

Rycina 9 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-305 u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ (analiza końcowa)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Czas	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 + chemioterapia, P+C = placebo + chemioterapia.

Zarówno model log-rank, jak i model regresji Coxa były stratyfikowane według regionu (Azja Wschodnia lub USA, Europa) i obecności przerzutów do otrzewnej.

Rak płaskonabłonkowy przetyku (OSCC)

Leczenie pierwszego rzutu OSCC: BGB-A317-306

BGB-A317-306 to randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, globalne badanie fazy III mające na celu porównanie skuteczności tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny z placebo w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny u pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym OSCC.

Do badania włączono pacjentów, u których nie można było zastosować chemioradioterapii lub zabiegu chirurgicznego z zamiarem wyleczenia. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie. Tam, gdzie było to możliwe, pobrane archiwalne/świeże próbki tkanki nowotworowej były retrospektywnie badane pod kątem ekspresji PD-L1. Ekspresję PD-L1 oceniano za pomocą wyniku TAP (dodatni obszar guza), zdefiniowanego jako całkowity odsetek obszaru guza (guza i dowolnego zrębu desmoplastycznego) pokrytego komórkami nowotworowymi

wykazującymi dodatni wynik barwienia błony komórkowej pod względem PD-L1 o dowolnej intensywności i komórkami odpornościowymi związanymi z guzem wykazującymi dodatni wynik barwienia w kierunku PD-L1 o dowolnej intensywności, na podstawie oceny wizualnej przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263).

Pacjenci, którzy byli wcześniej poddawani terapii ogólnoustrojowej z powodu zaawansowanej lub przerzutowej choroby, zostali wykluczeni z badania. W przypadku wcześniejszego leczenia neoadiuwantowego/adjuwantowego chemioterapią na bazie platyny wymagana była co najmniej 6-miesięczna przerwa w leczeniu.

Z badania wykluczono pacjentów, u których stwierdzono przetokę lub całkowitą niedrożność przełyku niepoddającą się leczeniu.

Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego (Azja [z wyłączeniem Japonii] lub Japonia lub reszta świata [ROW]), wcześniejszej ostatecznej terapii (tak lub nie) i wyboru chemioterapii przez badacza (ICC; platyna z fluoropirymidyną lub platyna z paklitakselem).

Pacjenci byli losowo przypisywani (1:1) do grup otrzymujących tislelizumab w dawce 200 mg lub placebo co 3 tygodnie w skojarzeniu z wybraną przez badacza chemioterapią (ICC) w cyklu 21-dniowym. Schemat podwójnej chemioterapii składał się z:

- platyny (cisplatyna [60 do 80 mg/m² *iv.* w dniu 1] lub oksaliplatyna [130 mg/m² *iv.* w dniu 1]) i fluoropirymidyny (5-FU [750 do 800 mg/m² *iv.* w dniach 1 do 5] lub kapecytabina [1000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę w dniach 1 do 14]), lub
- platyna (cisplatyna [60 do 80 mg/m² *iv.* w dniu 1 lub 2] lub oksaliplatyna [130 mg/m² *iv.* w dniu 1 lub 2]) i paklitaksel (175 mg/m² *iv.* w dniu 1).

Pacjenci byli leczeni tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią do czasu wystąpienia progresji choroby, ocenianej przez badacza zgodnie z RECIST wersja 1.1 lub niedopuszczalnej toksyczności. Po 24 miesiącach leczenia badana terapia mogła być kontynuowana przez okres dłuższy niż dwa lata, jeśli badacz uznał, że leży to w najlepszym interesie pacjenta na podstawie oceny korzyści klinicznych i potencjalnego ryzyka.

Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co 9 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (OS) w populacji poddanej leczeniu (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) ocenione przez badacza zgodnie z RECIST v1.1, OS w podgrupie wykazującej ekspresję PD-L1 (wynik TAP PD-L1 ≥10%) i jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

Łącznie 649 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią (N = 326) lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią (N = 323). Spośród 649 pacjentów, 290 (44,7%) pacjentów otrzymywało platynę + fluoropirymidynę, 358 pacjentów miało wynik PD-L1 ≥ 5%, 184 pacjentów miało wynik TAP PD-L1 < 5%, a 107 pacjentów miało nieznaną status PD-L1.

U pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1 z wynikiem TAP ≥ 5% wyjściowa charakterystyka była następująca: mediana wieku 63,0 lat (zakres: 40 do 84), 44,7% w wieku 65 lat lub starszych; 84,9% mężczyzn; 20,9% rasy białej i 78,2% rasy azjatyckiej. 87,7% pacjentów miało przerzuty w momencie rozpoczęcia badania, a 12,3% miało miejscowo zaawansowaną chorobę. U wszystkich pacjentów potwierdzono histologicznie raka płaskonabłonkowego. Wyjściowy stan sprawności ECOG wynosił 0 (29,9%) lub 1 (70,1%).

W dniu odcięcia danych analizy pośredniej (28 lutego 2022 r.) w badaniu BGB-A317-306 u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji nastąpiła istotna poprawa OS. Stratyfikowany HR wynosił 0,66 (95% CI, 0,54-0,80, jednostronna wartość p < 0,0001), z medianą OS wynoszącą 17,2

miesiąca dla grupy otrzymującej tislelizumab z chemioterapią lub 10,6 miesiąca dla grupy otrzymującej placebo z chemioterapią.

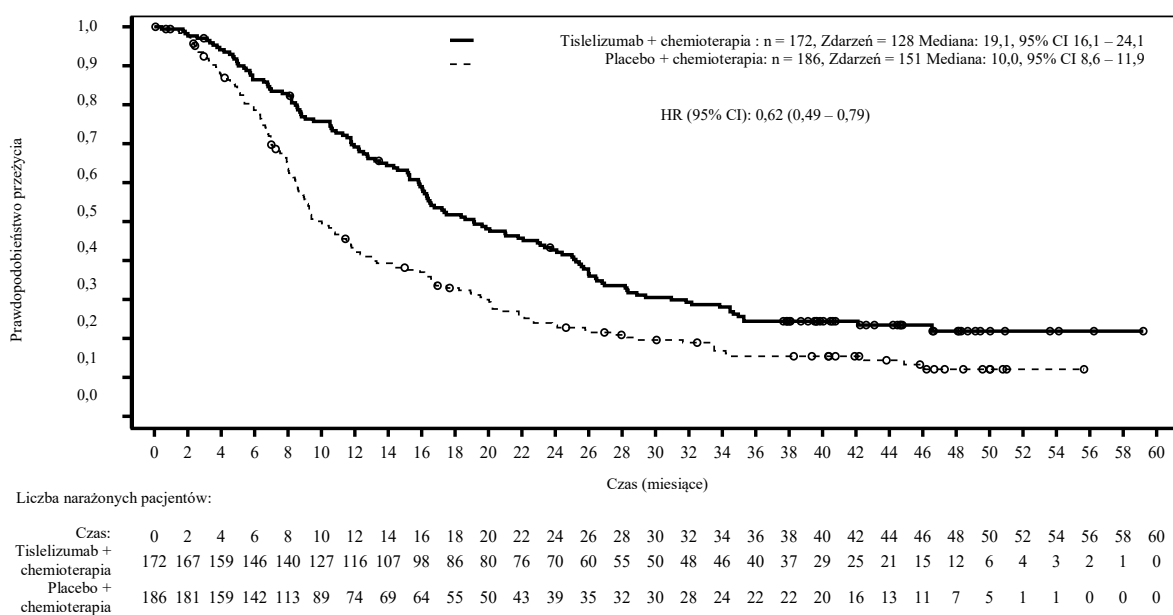
Zaktualizowana analiza (do 3 lat obserwacji; data odcięcia danych 24 listopada 2023 r.) wykazała spójne wyniki skuteczności z analizą okresową. Mediana czasu obserwacji według odwrotnej metodologii Kaplana-Meiera wyniosła 44,2 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią i 43,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki skuteczności u pacjentów z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ w 3-letniej obserwacji przedstawiono w Tabeli 10 i na Rycinie 10.

Tabela 10 Wyniki skuteczności u pacjentów BGB-A317-306 z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ - 3-letnia obserwacja (punkt odcięcia danych 24 listopada 2023 r.)

Punkt końcowy	Tislelizumab + chemioterapia (n = 172)	Placebo + chemioterapia (n = 186)
OS		
Zgony, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	19,1 (16,1; 24,1)	10,0 (8,6; 11,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^a	0,62 (0,49; 0,79)	
Wartość p ^b	< 0,0001	
PFS		
Zdarzenia, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Mediana (miesiące) (95% CI)	8,2 (7,0; 9,8)	5,5 (4,3; 6,4)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,39, 0,65)	
Wartość p ^b	< 0,0001	
ORR, % (95% CI)^c	64,0 (56.3; 71,1)	36,0 (29,1; 43,4)
OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
^a Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa.		
^b Jednostronna nominalna wartość p ze stratyfikowanego logarytmicznego testu rang.		
^c Dokładny przedział ufności Cloppera-Persona-2-stronny.		

Rycina 10 Wykres Kaplana-Meiera OS u pacjentów BGB-A317-306 z wynikiem TAP PD-L1 $\geq 5\%$ - 3-letnia obserwacja (punkt odcięcia danych 24 listopada 2023 r.)



Współczynnik ryzyka wyznaczono w oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa.

Wcześniej leczony OSCC: BGB-A317-302

BGB-A317-302 było randomizowanym kontrolowanym badaniem III fazy o zasięgu globalnym, prowadzonym metodą otwartej próby w celu porównania skuteczności tislelizumabu z chemioterapią u pacjentów z nieoperacyjnym, nawracającym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym OSCC, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia układowego. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie. Tam, gdzie było to możliwe retrospektywnie badano ekspresję PD-L1 w archiwalnych/świeżych wycinkach tkanki nowotworowej. Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263), wykrywającym barwienie PD-L1 zarówno w tkance nowotworowej, jak i w komórkach układu odpornościowego związanych z nowotworem.

Z badania wykluczono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem anty-PD-1/PD-L1 i u których doszło do inwazji guza na narządy przylegające do lokalizacji choroby w przełyku (np. aorta lub układ oddechowy).

W randomizacji zastosowano stratyfikację uwzględniającą region geograficzny (Azja [z wyłączeniem Japonii] w por. z Japonią w por. ze Stanami Zjednoczonymi/UE), stan sprawności według ECOG (0 w por. z 1) oraz opcję chemioterapii wybraną przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) (paklitaksel w por. z docetakselem w por. z irynotekaniem). Badacz określał wybór ICC przed randomizacją.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do leczenia tislelizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapią wybraną przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) z następujących opcji, z których wszystkie były podawane dożylnie:

- paklitaksel w dawce 135 do 175 mg/m² pc. w dniu 1., podawany co 3 tygodnie (także w dawkach od 80 do 100 mg/m² pc. w schemacie cotygodniowym w zależności od wytycznych dla leczenia standardowego obowiązujących lokalnie i (lub) w danym kraju), lub
- docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w dniu 1., podawany co 3 tygodnie, lub
- irynotekan w dawce 125 mg/m² pc. w dniu 1. i 8., podawany co 3 tygodnie.

Pacjenci byli leczeni produktem Tevimbra lub jednym z ICC do wystąpienia progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1 lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Oceny guza dokonywano co 6 tygodni w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 9 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: OS w analizowanej populacji z dodatnim wynikiem PD-L1 (wynik PD-L1 w oparciu o łączny wynik wartości dodatnich na podstawie oceny wzrokowej (ang. *expression status of visually-estimated Combined Positive Score*,) obecnie znany jako wynik dodatni w obszarze guza (ang. *Tumour Area Positivity score*, TAP), [wynik PD-L1] $\geq 10\%$), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), oceniane przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1.

Do badania włączono ogółem 512 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej tislelizumab (N = 256) lub ICC (N = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] lub irynotekan [n = 118]). U 142 (27,7%) z 512 pacjentów wynik PD-L1 wyniósł $\geq 10\%$, u 222 (43,4%) wynik PD-L1 wyniósł $< 10\%$, a u 148 (28,9%) poziom ekspresji PD-L1 w punkcie początkowym był nieznany.

Wyjściowa charakterystyka populacji badania przedstawiała się następująco: mediana wieku 63 lata (zakres: 35 do 86 lat), 39,5% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym; 84% stanowili mężczyźni; 19% pacjentów było rasy białej, a 80% stanowili Azjaci; u 25% stan sprawności według ECOG wyniósł 0, a u 75% stan sprawności według ECOG wyniósł 1. U 95% populacji badanej w chwili przystąpienia do badania występowała choroba z przerzutami. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej przynajmniej jedną chemioterapię przeciwnowotworową, która u 97% była chemioterapią skojarzoną opartą na pochodnych platyny.

W czasie określonej *a priori* analizy końcowej badanie BGB-A317-302 wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tislelizumab w porównaniu z grupą leczoną ICC. Stratyfikowany HR wynosił 0,70 (95% CI: 0,57, 0,85; 1-stronna wartość p równa 0,0001), z medianą OS wynoszącą 8,6 miesiąca (95% CI: 7,5, 10,4) w grupie otrzymującej tislelizumab w porównaniu do 6,3 miesiąca (95% CI: 5,3, 7,0) w grupie leczonej ICC. Mediana czasu obserwacji obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 20,8 miesiąca w grupie leczonej tislelizumabem i 21,1 miesiąca w grupie otrzymującej ICC.

Zaktualizowana analiza obejmująca dodatkowe 24 miesiące obserwacji po określonej *a priori* analizie końcowej wykazała spójne wyniki skuteczności z analizą końcową. Mediana czasu obserwacji obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 44,7 miesiąca w grupie otrzymującej tislelizumab i 44,0 miesiąca w grupie leczonej ICC.

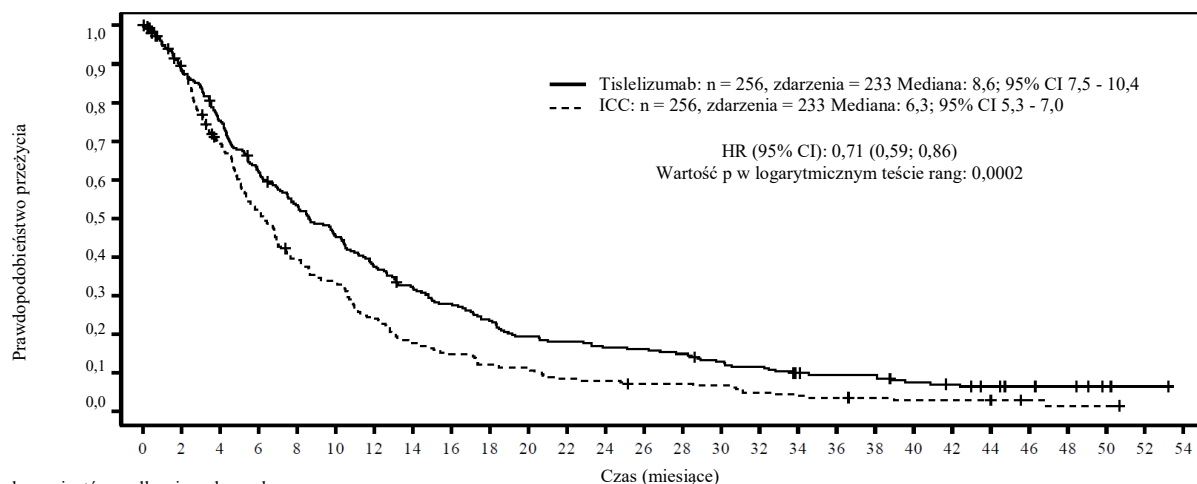
Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w ramach zaktualizowanej analizy przedstawiono w Tabeli 11 i na Rycinie 11.

Tabela 11 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BGB-A317-302 – Zaktualizowana analiza

Punkt końcowy	Tevimbra (N = 256)	Chemioterapia (N = 256)
OS		
Zgony, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Mediana (miesiące) ^a (95% CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,71 (0,59; 0,86)	
Wartość p ^c	p = 0,0002	
PFS w ocenie badacza ^d		
Progresja choroby lub zgon, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Mediana (miesiące) (95% CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,82 (0,67; 1,01)	
ORR z potwierdzeniem przez badacza ^d		
ORR (%) (95% CI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)

Mediana czasu trwania odpowiedzi z potwierdzeniem przez badacza (miesiące) (95% CI)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi		
^a Oszacowane metodą Kaplana-Meiera.		
^b Na podstawie modelu regresji Coxa z leczeniem jako zmienną towarzyszącą oraz stratyfikacją uwzględniającą wyjściowy stan sprawności według ECOG i chemioterapię wybraną przez badacza.		
^c Nominalna jednostronna wartość p na podstawie logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją według stanu sprawności wg ECOG i chemioterapii wybranej przez badacza.		
^d Na podstawie analizy <i>ad hoc</i> .		

Rycina 11 Wykres KaplanaMeiera przedstawiający OS w badaniu BGBA317302 (populacja ITT objęta analizą) – zaktualizowana analiza



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Czas	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	52	54
Tislelizumab	256	226	191	157	134	114	94	80	69	58	48	45	41	40	37	31	28	22	20	20	15	13	10	7	5	2	1	0
ICC	256	219	167	124	93	79	57	42	35	29	26	20	19	16	16	15	11	9	8	6	5	5	4	2	1	1	0	0

Nominalna jednostronna wartość p opiera się na teście log-rank stratyfikowanym według stanu sprawności ECOG i chemioterapii wybranej przez badacza.

Skuteczność a podgrupy z ekspresją PD-L1 (Zaktualizowana analiza):

W zaktualizowanej analizie OS w podgrupie z dodatnim wynikiem dotyczącym ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $\geq 10\%$), stratyfikowany HR dla OS wyniósł 0,54 (95% CI: 0,36 do 0,79). Mediana przeżycia wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 8,5 do 14,5 miesiąca) i 5,1 miesiąca (95% CI: 3,8 do 8,2 miesiąca) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

W grupie z negatywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $< 10\%$) stratyfikowany HR dla OS wyniósł 0,86 (95% CI: 0,65 do 1,14), przy medianie czasu przeżycia całkowitego wynoszącej 7,5 miesiąca (95% CI: 5,5 do 8,9 miesiąca) i 5,8 miesiąca (95% CI: 4,8 do 6,9 miesiąca) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

Rak jamy nosowo-gardłowej (NPC)

Leczenie pierwszego rzutu nawracającej lub przerzutowej postaci NPC: BGB-A317-309

BGB-A317-309 było randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nawracającą lub przerzutową postacią NPC.

Pacjenci nie otrzymali wcześniej leczenia z powodu nawracającej lub przerzutowej postaci NPC. Wymagano zachowania co najmniej 6 miesięcy okresu bez leczenia, jeśli pacjent był poddawany wcześniej chemioterapii neoadjuwantowej, chemioterapii adjuwantowej, radioterapii lub chemioradioterapii z zamiarem wyleczenia choroby bez przerzutów. Z badania wykluczono pacjentów

z miejscowym nawrotem kwalifikującym się do radykalnego zabiegu chirurgicznego lub radioterapii oraz pacjentów, którzy byli wcześniej poddani terapii ukierunkowanej na PD-1 lub PD-L1.

Pacjenci zostali zrandomizowani (w proporcji 1:1) do grupy otrzymującej albo tislelizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, albo placebo w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² pc. w dniu 1. plus gemcytabina w dawce 1 g/m² pc. w dniu 1. i dniu 8. każdego 21-dniowego cyklu przez 4 do 6 cykli. Zrandomizowani pacjenci zostali poddani stratyfikacji według płci i statusu przerzutów do wątroby.

Tislelizumab lub placebo podawano do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci w grupie przyjmującej placebo otrzymali możliwość przejścia do grupy przyjmującej tislelizumab w monoterapii po potwierdzeniu progresji choroby przez IRC.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniany przez IRC według wersji 1.1 kryteriów RECIST w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), PFS według oceny badacza, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) według oceny IRC.

Łącznie 263 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej tislelizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N = 131) lub placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (N = 132).

Charakterystyka wyjściowa badanej populacji: mediana wieku 50 lat (zakres: 23 do 74 lat), 91,6% pacjentów miało mniej niż 65 lat; 78,3% pacjentów stanowili mężczyźni; 63,1% miało wynik PS 1 w skali ECOG; 100% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego (z Chin, Tajlandii i Tajwanu); 46,7% było obecnymi lub byłymi palaczami. W chwili randomizacji, u 95,1% badanej populacji występowała choroba przerzutowa z podtypami histologicznymi NPC, w tym 86,3% z nierogowaciejącym, 6,5% z rogowaciejącym rakiem płaskonabłonkowym i 7,2% z niesklasyfikowanym NPC. U większości (76%) pacjentów stężenie DNA wirusa Epsteina-Barr (EBV) wynosiło ≥ 500 j.m./ml. Charakterystyka wyjściowa była ogólnie zrównoważona pomiędzy 2 grupami.

Na dzień wstępnie określonej analizy cząstkowej (data odcięcia danych 26 marca 2021 r.) BGB-A317-309 dało statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej tislelizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Stratyfikowany HR wynosił 0,52 (95% CI: 0,38, 0,73; jednostronna wartość p < 0,0001), a mediana PFS wynosiła 9,2 miesiąca w grupie przyjmującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z 7,4 miesiąca w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Zaktualizowana analiza (data odcięcia danych 8 grudnia 2023 r.) wykazała wyniki skuteczności spójne z analizą cząstkową (Tabela 12 i Rycina 12). Obecnie 52,3% pacjentów z grupy kontrolnej przeszło do grupy otrzymującej tislelizumab w monoterapii. Mediana czasu obserwacji kontrolnej całkowitego czasu przeżycia odwrotną metodą Kaplana-Meiera wynosiła 41,4 miesiąca w grupie przyjmującej tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią i 40,8 miesiąca w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane uzyskane dla pacjentów z NPC w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby można było wyciągać wnioski dotyczące tej populacji.

Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności w badaniu BGB-A317-309 (zbiór analizy ITT) – zaktualizowana analiza

Punkt końcowy	Tislelizumab + Chemioterapia (N = 131)	Placebo + Chemioterapia (N = 132)
PFS oceniany przez IRC		
Zdarzenia, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)

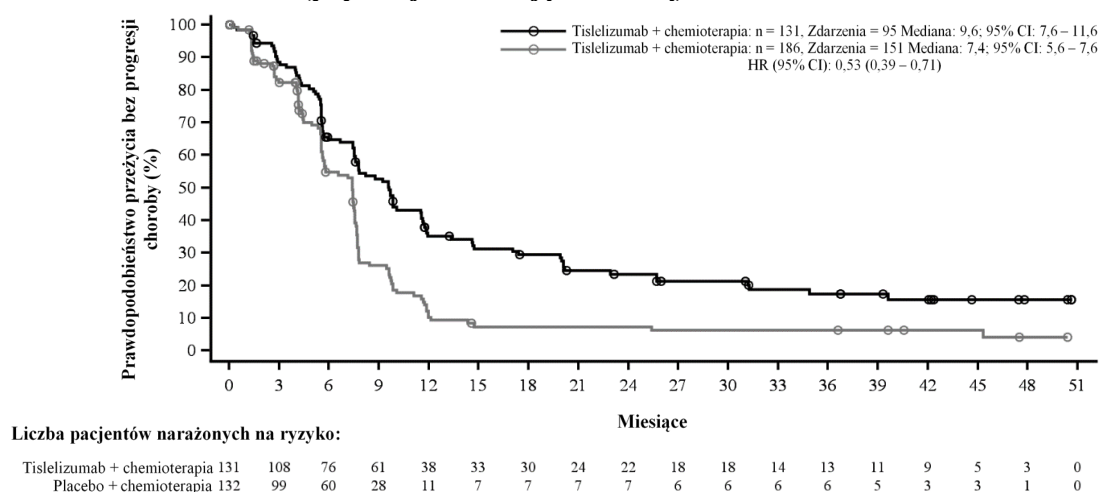
Mediana PFS (miesiące) (95% CI) ^a	9,6 (7,6, 11,6)	7,4 (5,6, 7,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,53 (0,39, 0,71)	
OS		
Zgony, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Mediana (miesiące) (95% CI) ^a	45,3 (33,4, NE)	31,8 (25,0, NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,73 (0,51, 1,05)	

Skróty: NE = niemożliwy do oszacowania; OS = całkowity czas przeżycia; CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby.

^a Mediany oszacowano metodą Kaplana-Meiera, zaś 95% przedziałami ufności oszacowano metodą Brookmeyer i Crowleya.

^b Stratyfikowane według płci (mężczyźni a kobiety) i statusu przerzutów do wątroby (obecne a brak).

Rycina 12 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS określany przez IRC w badaniu BGB-A317-309 (populacja ITT objęta analizą) – zaktualizowana analiza



*

Chemioterapia = gemcytabina + cisplatyna.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tislelizumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) tislelizumabu oceniono podczas stosowania produktu leczniczego Tevimbra zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

PK tislelizumabu scharakteryzowano po przeprowadzeniu analizy farmakokinetyki populacyjnej z użyciem danych o stężeniu pochodzących od 2596 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali dawki tislelizumabu od 0,5 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, dawki 2,0 i 5,0 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie i dawkę 200 mg co 3 tygodnie.

Czas do osiągnięcia 90% stężenia w stanie stacjonarnym wynosi około 84 dni (12 tygodni) po podaniu dawek 200 mg raz na 3 tygodnie, a wskaźnik kumulacji w stanie stacjonarnym dla ekspozycji PK na tislelizumab jest około 2-krotny.

Wchłanianie

Tislelizumab podaje się dożylnie i dlatego jego dostępność biologiczna jest natychmiastowa

i całkowita.

Dystrybucja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,42 l, co jest wartością typową dla przeciwciał monoklonalnych o ograniczonej dystrybucji.

Metabolizm

Oczekuje się, że tislelizumab ulega rozpadowi do małych peptydów i aminokwasów w wyniku przemian katabolicznych.

Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tislelizumabu wyniósł 0,153 l/dobę ze zmiennością międzyosobniczą wynoszącą 26,3%, a średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniosła około 23,8 dnia przy współczynniku zmienności (ang. *coefficient variation*, CV) wynoszącym 31%.

Liniowość lub nielineowość

Dla schematów dawkowania od 0,5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. raz na 2 lub 3 tygodnie (w tym 200 mg raz na 3 tygodnie oraz 400 mg raz na 6 tygodni) zaobserwowano liniową farmakokinetykę tislelizumabu, a ekspozycja była proporcjonalna do dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych zmiennych towarzyszących na farmakokinetykę tislelizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Następujące czynniki nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na tislelizumab: wiek (zakres od 18 do 90 lat), masa ciała (zakres 32 do 130 kg), płeć, rasa (biała, żółta i inne), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) oraz całkowita masa guza.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań tislelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tislelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tislelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min., $N = 1\,046$) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min., $n = 320$) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min., $n = 1\,223$). Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływały na ekspozycję na tislelizumab (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n = 5$) nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o wpływie ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tislelizumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań tislelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tislelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tislelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $\leq$ GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, $n = 396$) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT; $n = 12$), a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina $\leq$ GGN i AspAT = GGN, $n = 2\,182$) (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, $n = 2$) wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tislelizumabu jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp z cynomolgus, którym lek podawano dożylnie w dawce 3, 10, 30 lub 60 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 13 tygodni (7 podań leku) nie zaobserwowano wyraźnych, związanych z leczeniem objawów toksyczności lub zmian histopatologicznych dla dawek do 30 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie, co odpowiada ekspozycji od 4,3 do 6,6 razy większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawki 200 mg stosowanej w warunkach klinicznych.

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem tislelizumabu na rozwój i rozrodczość ani badań wpływu na płodność u zwierząt.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne tislelizumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-histydyna
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po otwarciu fiolki

Po otwarciu fiolki produkt leczniczy powinien zostać niezwłocznie rozcieńczony i podany w infuzji (instrukcja rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6).

Po przygotowaniu roztworu do infuzji

Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 10 dni (240 godzin) w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 10 dni (240 godzin) obejmuje przechowywanie rozcieńczonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C), czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rozcieńczeniu produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu produktu leczniczego Tevimbra znajduje się w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1, z szarym chlorobutylovym korkiem powleczonym warstwą FluroTec i uszczelnionym zamknięciem typu flip-off.

Produkt leczniczy Tevimbra jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 fiolkę i opakowaniach zbiorczych zawierających 2 fiołki (2 opakowania po 1 fiolce).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Wyjąć wymaganą liczbę fiolek z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiolkami.
- Przed użyciem sprawdzić wzrokowo każdą fiolkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiołki, jeśli roztwór jest mętny, lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiołki delikatnie dnem do góry bez wstrząsania. Pobrać wymaganą ilość z fiołki(-ek) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

Podawanie

- Podawać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Tevimbra w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm².
- W przypadku dawki 200 mg podawanej co 3 tygodnie pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.

Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie). Jeśli wlew będzie dobrze tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut.

- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do wlewów dożylnych.

- Nie wolno podawać produktu leczniczego Tevimbra we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie.
- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Usunąć wszelkie nieużyte pozostałości leku w fiolce.
- Fiolki z produktem leczniczym Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

BeOne Guangzhou Biologics Manufacturing Co. Ltd.
No. 83 Kangyao South Road
Huangpu District
Guangzhou
Guangdong
510000
Chiny

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Tevimbra w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format Karty dla Pacjenta, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym krajowym organem rejestracyjnym.

Karta dla Pacjenta ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych istotnych dla wczesnego wykrycia/identyfikacji potencjalnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz skłonienie pacjentów do zgłaszania się po pomoc medyczną. Zawiera ona również miejsce na podanie danych kontaktowych lekarza i powiadomienie innych lekarzy, że pacjent jest leczony lekiem Tevimbra. Karta pacjenta jest przeznaczona do noszenia przez pacjenta przez cały czas i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia, który może mu pomóc.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Tevimbra jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać produkt Tevimbra będą mieli dostęp do/otrzymają Karty dla Pacjenta/Kartę dla Pacjenta rozpowszechnianą za pośrednictwem pracowników służby zdrowia.

Karta dla Pacjenta powinna zawierać podane niżej kluczowe elementy:

- Opis najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne, skórne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego) oraz podkreślenie konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy te wystąpią.
- Znaczenie niepodejmowania prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z osobą z fachowego personelu medycznego.
- Znaczenie noszenia zawsze przy sobie Karty dla Pacjenta i okazywania jej na każdej wizycie lekarskiej osobom z fachowego personelu medycznego innych niż lekarz prowadzący pacjenta (np. personelowi medycznemu udzielającemu pomocy w nagłych wypadkach).
- Ostrzeżenie informujące pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w dowolnym momencie, również w stanach nagłych, że pacjent jest leczony produktem Tevimbra.
- Przypomnienie, że wszystkie znane lub podejrzewane działania niepożądane leków można również zgłaszać lokalnym organom regulacyjnym.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek Tevimbra.

Karta dla Pacjenta przypomina pacjentom o najważniejszych objawach, które należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka
100 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001

1 fiołka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 ml/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Opakowanie zbiorcze: 2 (2 x 1) fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiolki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevimbra 100 mg koncentrat jałowy
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

iv. po rozcieńczeniu

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeOne Medicines Ireland Limited

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001

1 fiołka

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiołki

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tislelizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest zachowanie Karty dla Pacjenta przez cały czas trwania leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tevimbra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tevimbra
3. Jak lek Tevimbra jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tevimbra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tevimbra i w jakim celu się go stosuje

Tevimbra jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną tislelizumab. Jest to przeciwciało monoklonalne, będące rodzajem białka, które zostało opracowane w celu wykrywania i przylączenia się do konkretnego celu w organizmie zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), który znajduje się na powierzchni limfocytów T i B (będących rodzajem krwinek białych wchodzących w skład układu immunologicznego, czyli naturalnego układu obronnego organizmu). Po aktywacji PD-1 przez komórki nowotworowe, PD-1 może wyłączyć aktywność limfocytów T. Blokując PD-1 lek Tevimbra zapobiega wyłączeniu aktywności limfocytów T pacjenta przez PD-1, wspomagając układ odpornościowy pacjenta w walce z nowotworem złośliwym.

Lek Tevimbra jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:

- rodzaju raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- rodzaju raka płuca zwanego drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium;
- rodzaju raka żołądka zwanego gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- typ raka przełyku zwany rakiem płaskonabłonkowym przełyku;
- rodzaju raka głowy i szyi nazywanego rakiem jamy nosowo-gardłowej.

Pacjenci otrzymują lek Tevimbra, gdy rak rozprzestrzenił się lub nie można go usunąć chirurgicznie.

Pacjenci otrzymują lek Tevimbra przed zabiegiem chirurgicznym (terapia neoadjuwantowa) w celu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, a następnie kontynuują przyjmowanie leku Tevimbra po zabiegu chirurgicznym (terapia adjuwantowa), aby zapobiec nawrotowi raka.

W przypadku pytań o sposób działania leku Tevimbra i przyczyny, dla których ten lek został przepisany pacjentowi należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Tevimbra może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest przeczytanie również ulotek dołączonych do opakowań tych innych leków. W razie pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tevimbra

Kiedy nie wolno przyjmować leku Tevimbra

- jeśli pacjent ma uczulenie na tislelizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Tevimbra należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały:

- choroba autoimmunologiczna (stan, w którym układ odpornościowy organizmu atakuje zdrowe komórki)
- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc spowodowane zakażeniem lub zapalenie płuc (zapalenie płuc)
- zapalenie jelita grubego
- poważna wysypka
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (w tym nadnerczy, przysadki i tarczycy)
- cukrzyca typu 1
- przeszczepienie narządu miąższowego
- reakcja związana z infuzją
- rzadka choroba, w której układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele komórek, które w prawidłowych warunkach zwalczają zakażenie, zwanych histiocytami i limfocytami. Może to prowadzić do powiększenia wątroby i (lub) śledziony, problemów dotyczących serca i zaburzeń ze strony nerek. Objawami mogą być: gorączka, wysypka skórna, obrzęk węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem i łatwe powstawanie siniaków. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli objawy te wystąpią w tym samym czasie (limfohistiocytoza hemofagocytarna).

Lek Tevimbra działa na układ odpornościowy. Może wywołać stan zapalny różnych części ciała. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów, którzy chorują na choroby autoimmunologiczne (choroby wywołane przez atak organizmu na własne komórki). U pacjentów mogą również wystąpić częste zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, które są na ogół łagodne.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta lub pacjent nie jest tego pewien, należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku Tevimbra.

Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych

Lek Tevimbra może powodować ciężkie działania niepożądane, które czasami mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Tevimbra u pacjenta wystąpi którekolwiek z podanych niżej ciężkich działań niepożądanych:

- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc
- zapalenie jelita grubego
- ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona [ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS] lub toksyczna rozplywna martwica naskórka [ang. *Toxic epidermal necrolysis*, TEN]): objawami mogą być: gorączka, objawy grypopodobne, wysypka, swędzenie, pęcherze na skórze lub owrzodzenia jamy ustnej lub innych wilgotnych powierzchni
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (zwłaszcza nadnerczy, przysadki mózgowej lub tarczycy): objawami mogą być: szybkie bicie serca, skrajne zmęczenie, przyrost lub utrata masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcie, bóle głowy, które nie ustępują lub nietypowe bóle głowy

- cukrzyca typu 1
 - reakcja związana z infuzją
 - zapalenie mięśni
 - zapalenie mięśnia sercowego
 - zapalenie błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia)
 - zapalenie stawów
 - choroba zapalna powodująca ból i sztywność mięśni, zwłaszcza barków i bioder (polimialgia reumatyczna): objawami mogą być: ból barków, szyi, górnej części rąk, pośladków, bioder lub ud, sztywność miejsc zajętych chorobą, ból lub sztywność nadgarstków, łokci lub kolan
 - zapalenie nerwów: objawami mogą być: ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo)
 - zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii: nakładanie się dwóch albo trzech chorób, w tym: stanu zapalnego mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego), który może powodować ból w klatce piersiowej, duszność, nieregularny lub przyspieszony rytm serca; stanu zapalnego mięśni (zapalenie mięśni), które może powodować ból mięśni; oraz choroby, w której mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)
- Aby uzyskać więcej informacji o objawach każdego z powyższych zaburzeń należy przeczytać punkt 4 („Możliwe działania niepożądane”). W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Karta dla Pacjenta

Najważniejsze informacje z tej ulotki zamieszczono także w Karcie dla Pacjenta, przekazanej pacjentowi przez lekarza. Ważne jest, by zawsze nosić Kartę dla Pacjenta przy sobie i za każdym razem okazywać ją osobom z fachowego personelu medycznego po wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących wskazywać na działania niepożądane o podłożu immunologicznym (wymienione wyżej w punkcie „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych”), w celu szybkiego ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia odpowiedniego leczenia.

Kontrola podczas leczenia lekiem Tevimbra

Lekarz będzie regularnie zlecał pacjentowi badania (badania czynności wątroby, badania czynności nerek, radiologiczne badania obrazowe) przed leczeniem i w trakcie leczenia.

Lekarz będzie także regularnie zlecał pacjentowi badania krwi przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tevimbra, aby kontrolować stężenie cukru we krwi i stężenie hormonów w organizmie pacjenta. Jest to spowodowane faktem, że lek Tevimbra może wpływać na stężenie cukru we krwi i stężenie hormonów w organizmie.

Dzieci i młodzież

Lek Tevimbra nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tevimbra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków hamujących działanie układu odpornościowego, w tym kortykosteroidów (takich jak prednizon), ponieważ leki te mogą zaburzać działanie leku Tevimbra. Jednak po rozpoczęciu leczenia lekiem Tevimbra lekarz może podać pacjentowi kortykosteroidy w celu złagodzenia wszelkich ewentualnych działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Pacjentka nie powinna otrzymywać leku Tevimbra w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie przepisze pacjentce ten lek. Działanie leku Tevimbra u kobiet w ciąży jest nieznane, ale możliwe jest, że substancja czynna leku, tislelizumab, może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Tevimbra i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tevimbra.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Nie wiadomo czy Tevimbra przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Tevimbra i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tevimbra.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tevimbra ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane leku Tevimbra to uczucie zmęczenia lub osłabienie. Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn po przyjęciu leku Tevimbra, chyba że pacjent upewnił się co do swojego dobrego samopoczucia.

Lek Tevimbra zawiera sód

Jeśli pacjent pozostaje na diecie ubogosodowej (niskosolnej), przed przyjęciem leku Tevimbra należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lek zawiera 1,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym ml koncentratu. Pojedynczy wlew leku Tevimbra zawiera 32 mg sodu w dwóch fiolkach po 10 ml przed rozcieńczeniem. Odpowiada to 1,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Lek Tevimbra należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Lek Tevimbra zawiera polisorbát

Lek zawiera 0,2 mg polisorbátu 20 w każdym ml koncentratu, co odpowiada 4,0 mg w dwóch fiolkach 10 ml na jedną infuzję leku Tevimbra. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Jeśli u pacjenta stwierdzono jakiekolwiek alergie, należy poinformować o tym lekarza.

3. Jak lek Tevimbra jest podawany

Lek Tevimbra będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni pod nadzorem doświadczonego lekarza.

- Dawka leku Tevimbra to 200 mg podawana co 3 tygodni lub 400 mg podawana co 6 tygodni w infuzji dożylniej (wlewie kroplowym do żyły).
- W przypadku dawki 200 mg pierwsza dawka leku Tevimbra zostanie podana w infuzji trwającej 60 minut. Jeśli pierwsza dawka będzie dobrze tolerowana, następna infuzja może potrwać 30 minut.
- Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg). Jeśli wlew będzie dobrze tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut.
- Jeśli lek Tevimbra jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, najpierw zostanie podany lek Tevimbra, a następnie chemioterapia.
- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków przeciwnowotworowych, aby zrozumieć sposób ich stosowania. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza.
- Lekarz zdecyduje ile podań leku pacjent będzie potrzebować.

Opuszczenie dawki leku Tevimbra

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin nowej wizyty.
- Bardzo ważne jest, by nie opuszczać przyjęcia dawki tego leku.

Przerwanie leczenia lekiem Tevimbra

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie tego leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem Tevimbra bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem lub ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane leku Tevimbra mogą być ciężkie (patrz wykaz tych działań pod nagłówkiem „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych” w punkcie 2 tej ulotki). Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Po zastosowaniu leku Tevimbra jako jedynego leku zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Osłabienie, przyspieszone bicie serca, duszność (niedokrwistość)
- Samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków (małopłytkowość)
- Niewystarczająca czynność tarczycy, która może powodować zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zmiany dotyczące skóry i włosów (niedoczynność tarczycy)
- Kaszel
- Nudności
- Biegunka
- Wysypka
- Swędzenie (świąd)
- Zmęczenie
- Gorączka
- Zmniejszony apetyt
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi
- Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek, które może powodować zażółcenie skóry i oczu, wskazując na problemy dotyczące wątroby

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zapalenie płuc
- Częste zakażenia, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (neutropenia lub limfopenia)
- Nadmierna czynność tarczycy, która może spowodować nadpobudliwość, pocenie się, utratę masy ciała i uczucie pragnienia (nadczynność tarczycy)
- Uczucie zmęczenia, opuchnięcie u podstawy szyi, ból w przedniej części gardła – możliwe objawy problemów dotyczących tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o zapachu owocowym, trudności z oddychaniem i sucha lub zaczerwieniona skóra – możliwe objawy hiperglikemii
- Zmęczenie, splątanie, drganie mięśni, drgawki (hiponatremia)
- Osłabienie mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca (hipokaliemia)
- Zwiększenie ciśnienia krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Trudności z oddychaniem (duszność)
- Duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej – możliwe objawy problemów dotyczących płuc (zapalenie płuc)
- Owrzodzenia w jamie ustnej lub owrzodzenia z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)

- Nudności, wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków – możliwe objawy problemów dotyczących wątroby (zapalenie wątroby)
- Ból stawów
- Ból mięśni
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego fosfatazy zasadowej we krwi
- Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi
- Dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka, które mogą wystąpić podczas infuzji lub do 24 godzin po infuzji - możliwe objawy reakcji związanej z infuzją.
- Małe stężenie hemoglobiny we krwi
- Mała liczba następujących komórek krwi: limfocytów, neutrofilów i płytek krwi
- Wysoka aktywność następujących enzymów we krwi: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej i kinazy kreatynowej
- Duża aktywność fosfatazy zasadowej we krwi
- Duże stężenie bilirubiny we krwi
- Duże stężenie kreatyniny we krwi
- Duże stężenie glukozy we krwi
- Małe stężenie potasu i sodu we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zaburzenie, w którym nadnercza nie wytwarzają wystarczającej ilości niektórych hormonów (niewydolność kory nadnerczy)
- Częste bóle głowy, zmiany widzenia (pogorszenie widzenia lub widzenie podwójne), uczucie zmęczenia i (lub) osłabienie, splątanie, obniżenie ciśnienia krwi, zawroty głowy – możliwe objawy problemów dotyczących przysadki mózgowej (zapalenie przysadki)
- Duże stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu – możliwe objawy cukrzycy
- Zaczerwienienie oczu, ból i opuchnięcie oczu – możliwe objawy problemów dotyczących błony naczyniowej oka, czyli warstwy znajdującej się pod białkową oką (zapalenie błony naczyniowej oka)
- Ból w klatce piersiowej, szybkie lub nieprawidłowe bicie serca, duszność w spoczynku lub podczas aktywności, gromadzenie się płynu powodujące puchnięcie nóg, kostek i stóp, zmęczenie – możliwe objawy problemów z mięśniem serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- Ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, kołatanie serca – możliwe objawy problemów dotyczących błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia)
- Silny ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty, gorączka, twardość brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących trzustki (zapalenie trzustki)
- Biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, czarne, smoliste, lepkie stolce, krew lub śluz w stolcu, silny ból lub twardość brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących jelit (zapalenie jelita grubego)
- Przebarwienia skóry (bielactwo nabyte)
- Swędzenie lub łuszczenie się skóry, owrzodzenia skóry - możliwe objawy ciężkich reakcji skórnych
- Ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból w klatce piersiowej lub silne zmęczenie – możliwe objawy problemów z mięśniami (zapalenie mięśni)
- Ból, sztywność, opuchnięcie lub zaczerwienienie stawów, zmniejszony zakres ruchów w stawach – możliwe objawy problemów dotyczących stawów (zapalenie stawów)
- Zmiany ilości lub koloru moczu, ból podczas oddawania moczu, ból w okolicy nerek – możliwe objawy problemów dotyczących nerek (zapalenie nerek)
- Duże stężenie hemoglobiny we krwi
- Mała liczba leukocytów we krwi
- Duża liczba limfocytów we krwi
- Małe stężenie albuminy we krwi
- Małe stężenie glukozy we krwi
- Duże stężenie potasu i sodu we krwi

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- Ciężkie zaburzenia nerwów, które mogą powodować trudności w oddychaniu, uczucie kłucia lub mrowienia w palcach rąk, nóg, kostkach lub nadgarstkach, osłabienie nóg, które rozprzestrzenia się do wyższych części ciała, niestabilny chód bądź niemożność chodzenia lub wchodzenia po schodach, trudności z poruszaniem mięśniami twarzy, w tym z mówieniem, żuciem lub przełykaniem, podwójne widzenie lub niemożność poruszania gałkami ocznymi, trudności z kontrolowaniem oddawania moczu lub wypróżnień, szybkie bicie serca i porażenie – możliwe objawy zespołu Guillaina-Barrégo
- Celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- Poważna wysypka i zaczerwienienie skóry na górnej części ciała szybko rozprzestrzeniające się na inne części ciała, powstawanie pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, czasami z objawami grypopodobnymi, takimi jak gorączka, ból gardła, kaszel i ból stawów (zespół Stevensa-Johnsona)
- Zapalenie pęcherza moczowego. Objawami mogą być: częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu (niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego)
-

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

- Choroba, w której układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele komórek, które w prawidłowych warunkach zwalczają zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawami mogą być: gorączka, wysypka skórna, obrzęk węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem i łatwe powstawanie siniaków (limfohistiocytoza hemofagocytarna)
- Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Następujące działania niepożądane zgłaszano, gdy lek Tevimbra był podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi

Ważne jest, by przeczytać także ulotki dołączone do opakowań z innymi przyjmowanymi lekami przeciwnowotworowymi, ponieważ one także mogą powodować działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zapalenie płuc
- Osłabienie, przyspieszone bicie serca, duszność (niedokrwistość)
- Spontaniczne krwawienia lub siniaki (małopłytkowość)
- Częste zakażenia, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej spowodowane zakażeniami (neutropenia lub limfopenia)
- Zmniejszona aktywność tarczycy, która może powodować zmęczenie, przyrost masy ciała, zmiany skórne i zmiany w owłosieniu (niedoczynność tarczycy)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o zapachu owocowym, trudności z oddychaniem i sucha lub zaczerwieniona skóra – możliwe objawy hiperglikemii
- Zmęczenie, dezorientacja, drżenie mięśni, drgawki (hiponatremia)
- Osłabienie mięśni, skurcze mięśni, nieprawidłowy rytm serca (hipokaliemia)
- Kaszel
- Nudności
- Biegunka
- Wysypka
- Swędzenie (świąd)
- Ból stawów (bole stawów)
- Zmęczenie
- Gorączka
- Zmniejszenie apetytu
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi

- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi
- Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek, które może powodować żółtolenie skóry i oczu, wskazując na problemy z wątrobą
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, substancji normalnie usuwanej przez nerki wraz z moczem. Może to oznaczać, że nerki nie pracują prawidłowo.
- Małe stężenie hemoglobiny we krwi
- Mała liczba następujących komórek krwi we krwi: leukocyty, limfocyty, neutrofile i płytki krwi
- Małe stężenie sodu we krwi

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Nadmierna aktywność tarczycy, która może powodować nadpobudliwość, pocenie się, utratę masy ciała i pragnienie (nadczynność tarczycy)
- Duże stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu – możliwe objawy cukrzycy
- Ból w klatce piersiowej, szybkie lub nieprawidłowe bicie serca, duszność w spoczynku lub podczas aktywności, gromadzenie się płynu powodujące puchnięcie nóg, kostek i stóp, zmęczenie – możliwe objawy problemów dotyczących mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego)
- Podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Trudności z oddychaniem (duszność)
- Duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej – możliwe objawy problemów dotyczących płuc (zapalenie płuc)
- Silny ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty, gorączka, tkliwy brzuch - możliwe objawy problemów z trzustką (zapalenie trzustki)
- Owrzodzenia jamy ustnej lub owrzodzenia z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- Biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, czarne, smoliste, lepkie stolce, krew lub śluz w stolcu, silny ból lub tkliwość brzucha - możliwe objawy problemów z jelitami (zapalenie jelita grubego).
- Uczucie mdłości (nudności), wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, żółtolenie skóry lub białek oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu, krwawienie lub powstawanie siniaków łatwiej niż zwykle - możliwe objawy problemów z wątrobą (zapalenie wątroby).
- Ból mięśni (mialgia)
- Ból, sztywność, opuchnięcie lub zaczerwienienie stawów, zmniejszony zakres ruchów w stawach – możliwe objawy problemów dotyczących stawów (zapalenie stawów)
- Podwyższona aktywność enzymu wątrobowego - fosfatazy alkalicznej we krwi.
- Dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka, które mogą wystąpić podczas infuzji lub do 24 godzin po infuzji – możliwe objawy reakcji związanej z infuzją
- Duża aktywność we krwi następujących enzymów: aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej
- Duże stężenie bilirubiny we krwi
- Duża aktywność kinazy kreatynowej i duże stężenie kreatyniny we krwi
- Duże stężenie glukozy we krwi
- Duże stężenie potasu we krwi
- Małe stężenie sodu we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wytwarzające wilgoć dla organizmu, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- Uczucie zmęczenia, opuchnięcie u podstawy szyi, ból w przedniej części gardła – możliwe objawy problemów dotyczących tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Niewydolność nadnerczy (zaburzenie, w którym nadnercza nie wytwarzają wystarczającej ilości niektórych hormonów)
- Częste bóle głowy, zmiany widzenia (niedowidzenie lub podwójne widzenie), zmęczenie i (lub) osłabienie, dezorientacja, obniżone ciśnienie krwi, zawroty głowy - możliwe objawy problemów z przysadką mózgową (zapalenie przysadki)

- Zaczernienie oczu, ból oczu i obrzęk - możliwe objawy problemów dotyczących błony naczyniowej oka, warstwy znajdującej się pod białkową gałką oczną (zapalenie błony naczyniowej oka)
- Zmiany ilości lub koloru moczu, ból podczas oddawania moczu, ból w okolicy nerek – możliwe objawy problemów dotyczących nerek (zapalenie nerek)
- Ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból w klatce piersiowej lub silne zmęczenie – możliwe objawy problemów dotyczących mięśni (zapalenie mięśni)
- Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii: nakładanie się dwóch albo trzech chorób, w tym: stanu zapalnego mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego), stanu zapalnego mięśni (zapalenie mięśni) oraz choroby, w której mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)
- Przebarwienia skóry (bielactwo)
- Duża liczba limfocytów we krwi
- Małe stężenie albuminy we krwi
- Duża aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi
- Małe stężenie glukozy we krwi
- Duże stężenie sodu we krwi

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- Choroba, w której układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele komórek, które w prawidłowych warunkach zwalczają zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawami mogą być: gorączka, wysypka skórna, obrzęk węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem i łatwe powstawanie siniaków (limfohistiocytoza hemofagocytarna)
- Zapalenie mózgu, które może powodować splątanie, gorączkę, problemy z pamięcią lub napady drgawkowe
- Ciężkie zaburzenia nerwów, które mogą powodować trudności w oddychaniu, uczucie kłucia lub mrowienia w palcach rąk, nóg, kostkach lub nadgarstkach, osłabienie nóg, które rozprzestrzenia się do wyższych części ciała, niestabilny chód bądź niemożność chodzenia lub wchodzenia po schodach, trudności z poruszaniem mięśniami twarzy, w tym z mówieniem, żuciem lub przełykaniem, podwójne widzenie lub niemożność poruszania gałkami ocznymi, trudności z kontrolowaniem oddawania moczu lub wypróżnień, szybkie bicie serca i porażenie – możliwe objawy zespołu Guillaina-Barrégo
- Osłabienie mięśni i zmęczenie (miastenia)
- Ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, kołatanie serca - możliwe objawy problemów dotyczących błony wokół serca (zapalenie osierdzia)
- Swędzenie lub łuszczenie się skóry, owrzodzenia skóry - możliwe objawy ciężkich reakcji skórnych

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy przerwać stosowanie leku Tevimbra i natychmiast zasięgnąć porady lekarza w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z poniższych objawów:

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Czerwonawe, niewypukłe, obrączkowate (o wyglądzie tarczy strzelniczej) lub okrągłe plamy na tułowie, często z pęcherzami w części środkowej, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach. Taką silną wysypkę skórą może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (TEN).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tevimbra

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie wszelkich niewykorzystanych pozostałości tego leku. Poniższe informacje są przeznaczone dla osób z fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że lek zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 10 dni (240 godzin) w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 10 dni (240 godzin) obejmuje przechowywanie rozcieńzonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C), czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rozcieńczeniu produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli lek nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńzonego roztworu nie wolno zamrażać.

Nie przechowywać żadnej niezużytej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tevimbra

- Substancją czynną leku jest tislelizumab. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu.
- Każda fiolka zawiera 100 mg tislelizumabu w 10 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny (patrz punkt 2, „Lek Tevimbra zawiera sól”), kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, trehaloza dwuwodna, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tevimbra i co zawiera opakowanie

Lek Tevimbra koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) jest roztworem przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego.

Lek Tevimbra jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 (2 opakowania po 1) fiolki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolki z produktem leczniczym Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Każda fiolka zawiera 100 mg tislelizumabu.

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Wyjąć wymaganą liczbę fiolek z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiolek.
- Przed użyciem sprawdzić wzrokowo każdą fiolkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiolek, jeśli roztwór jest mętny, lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiolki delikatnie dnem do góry bez wstrząsania. Pobrać wymaganą ilość z fiolek(-ek) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

Podanie

- Podawać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Tevimbra w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm².
- W przypadku dawki 200 mg podawanej co 3 tygodnie pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.

Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie). Jeśli wlew będzie dobrze tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut.

- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do wlewów dożylnych.
- Nie wolno podawać produktu leczniczego Tevimbra we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie.
- Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 10 dni (240 godzin) w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 10 dni (240 godzin) obejmuje przechowywanie rozcieńczonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C), czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rozcieńczeniu produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
- Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać.
- Wszelkie niezużyte pozostałości roztworu w fiolce należy wyrzucić.

- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Fiolki z lekiem Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tislelizumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Mając na uwadze dostępne dane dotyczące zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii ciężkiej rzekomoporażnej (ang. Myocarditis-Myositis-Myasthenia Gravis Overlap Syndrome), pochodzące z badań klinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym kilku przypadków śmiertelnych, a także biorąc pod uwagę istniejące ostrzeżenia dla produktów tej klasy, PRAC uważa, że ostrzeżenie dotyczące zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastonii ciężkiej rzekomoporażnej powinno zostać uwzględnione w drukach informacyjnych dla produktów zawierających tislelizumab.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tislelizumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną tislelizumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.