PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo proizvedeno Fc-inženjeringom u rekombinantnim stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1,6 mg natrija i 0,2 mg polisorbata 20 (E432).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina.

Otopina ima pH od otprilike 6,5 i osmolalnost od otprilike 270 do 330 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tevimbra je u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu za neoadjuvantno liječenje, a zatim u monoterapiji za adjuvantno liječenje, indicirana za liječenje odraslih bolesnika s resektabilnim NSCLC-om koji su izloženi visokom riziku od recidiva (za kriterije za odabir bolesnika vidjeti dio 5.1).

Tevimbra je, u kombinaciji s pemetreksedom i kemoterapijom koja sadrži platinu, indicirana za prvu liniju liječenja neskvamoznog NSCLC-a u odraslih bolesnika čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica i nisu pozitivni na mutacije gena *EGFR* i *ALK* te koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine, ili
- metastatski NSCLC.

Tevimbra je, u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom, indicirana za prvu liniju liječenja skvamoznog NSCLC-a u odraslih bolesnika koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi

platine, ili
- metastatski NSCLC.

Tevimbra je u monoterapiji indicirana za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a u odraslih bolesnika nakon prethodne kemoterapije na bazi platine. Bolesnici koji imaju NSCLC s EGFR ili ALK mutacijom ujedno su trebali primati ciljane terapije prije primanja tislelizumaba.

Rak pluća malih stanica (engl. *small-cell lung cancer*, SCLC)

Tevimbra je, u kombinaciji s etopozidom i kemoterapijom koja sadrži platinu, indicirana za prvu liniju liječenja SCLC-a u ekstenzivnom stadiju u odraslih bolesnika.

Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja (engl. *gastric/gastroesophageal junction*, G/GEJ)

Tevimbra je, u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine i fluoropirimidina, indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s HER-2-negativnim lokalno uznapredovalim neoperabilnim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 s rezultatom pozitivnosti tumorske površine (engl. *tumour area positivity*, TAP) ≥ 5 % (vidjeti dio 5.1) .

Rak pločastih stanica jednjaka (engl. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Tevimbra je, u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine, indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim OSCC-om čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 s rezultatom TAP ≥ 5 % (vidjeti dio 5.1).

Tevimbra je indicirana kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pločastih stanica jednjaka nakon prethodne kemoterapije na bazi platine.

Nazofaringealni karcinom (NFK)

Tevimbra je, u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom, indicirana kao prva linija liječenja odraslih bolesnika s rekurentnim NFK-om ili NFK-om koji nije pogodan za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje ili metastatskim NFK-om.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tevimbra mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

PD-L1 testiranje

Ako je navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom Tevimbra na temelju tumorske ekspresije PD-L1 treba procijeniti *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom (engl. *in vitro diagnostics,* IVD) s oznakom CE s odgovarajućom predviđenom namjenom. Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, treba upotrijebiti drugi validirani test (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

Monoterapija lijekom Tevimbra
Preporučena doza lijeka Tevimbra je 200 mg jednom svaka 3 tjedna ili 400 mg jednom svakih 6 tjedana primijenjeno intravenskom infuzijom. Za resektabilni NSCLC, tijekom adjuvantne faze liječenja, preporučena doza lijeka Tevimbra je 400 mg primijenjeno intravenskom infuzijom jednom svakih 6 tjedana.

Kombinirana terapija lijekom Tevimbra
Preporučena doza lijeka Tevimbra je 200 mg jednom svaka 3 tjedna ili 400 mg jednom svakih

6 tjedana primijenjena intravenskom infuzijom, u kombinaciji s kemoterapijom.

Kad se Tevimbra i kemoterapija primjenjuju na isti dan, lijek Tevimbra treba primijeniti prije kemoterapije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) za informacije o doziranju kemoterapijskog lijeka, kao i za preporuke o primjeni kortikosteroida kao premedikacije za prevenciju nuspojava povezanih s kemoterapijom.

Trajanje liječenja
Bolesnike je potrebno liječiti lijekom Tevimbra do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 5.1).
Za neoadjuvantno i adjuvantno liječenje resektabilnog NSCLC-a, bolesnici trebaju primati neoadjuvantnu terapiju lijekom Tevimbra (200 mg svaka 3 tjedna) u kombinaciji s kemoterapijom tijekom 3 ili 4 ciklusa ili do progresije bolesti koja onemogućuje definitivnu operaciju ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, nakon čega slijedi adjuvantna terapija lijekom Tevimbra (400 mg svakih 6 tjedana) u monoterapiji do 8 ciklusa ili do recidiva bolesti, metastaza ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgoda ili prekid doziranja (vidjeti i dio 4.4)
Smanjivanja doze lijeka Tevimbra kod primjene u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji se ne preporučuju. Primjenu lijeka Tevimbra je potrebno privremeno ili trajno prekinuti na temelju sigurnosti i podnošljivosti kako je opisano u tablici 1.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki posredovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 1 Preporučene prilagodbe liječenja za lijek Tevimbra

Imunološki posredovane nuspojave	**Težina[1]**	**Prilagodba liječenja lijekom Tevimbra**
Pneumonitis	2. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	Rekurentni 2. stupanj; 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Hepatitis	ALT ili AST > 3 do 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 do 3 x GGN	Privremeno prekinuti[2,3]
	ALT ili AST > 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti[3]
Osip	3. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)	Sumnja na SCAR, uključujući SJS ili TEN	Privremeno prekinuti[2,3] Kod sumnje na SJS ili TEN, ne nastaviti osim ako nije isključen SJS/TEN u konzultaciji s odgovarajućim specijalistom.
	Potvrđeni SCAR, uključujući SJS ili TEN	Trajno prekinuti
Kolitis	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Miozitis/rabdomioliza	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Hipotireoza	2., 3. ili 4. stupanj	Hipotireoza se može liječiti nadomjesnom terapijom bez prekida liječenja.
Hipertireoza	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti[2] Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se antitireoidnom terapijom, ako je indicirano može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tevimbra nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.

Adrenalna insuficijencija	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid terapije dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti[3] Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se HNL-om, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.[3]
Hipofizitis	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid liječenja dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3] Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se HNL-om, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.[3]
Šećerna bolest tipa 1	Šećerna bolest tipa 1 povezana s hiperglikemijom ≥ 3. stupnja (glukoza > 250 mg/dl ili > 13,9 mmol/l) ili povezana s ketoacidozom	Privremeno prekinuti Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja inzulinskom terapijom, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postizanja metaboličke kontrole. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.
Nefritis s poremećajem funkcije bubrega	2. stupanj (kreatinin > 1,5 do 3 x početni ili > 1,5 do 3 x GGN)	Privremeno prekinuti[2,3]
	3. stupanj (kreatinin > 3 x početni ili > 3 do 6 x GGN) ili 4. stupanj (kreatinin > 6 x GGN)	Trajno prekinuti[3]
Miokarditis	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Neurološke toksičnosti	2. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Pankreatitis	Pankreatitis 3. stupnja ili povišenje serumske razine amilaze ili lipaze 3. ili 4. stupnja (> 2 x GGN)	Privremeno prekinuti[2,3]
	4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Ostale imunološki posredovane nuspojave	3. stupanj	Privremeno prekinuti[2,3]
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti[3]
Ostale nuspojave		
Reakcije povezane s infuzijom	1. stupanj	Razmotriti premedikaciju za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije. Smanjiti brzinu infuzije za 50 %.
	2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju. Nastaviti infuziju ako se povuče ili smanji do 1. stupnja te usporiti brzinu infuzije za 50 %.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti

ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, HNL = hormonsko nadomjesno liječenje, SJS = Stevens-Johnsonov sindrom, TEN = Toksična epidermalna nekroliza, GGN = gornja granica normale

[1] Stupnjevi toksičnosti su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak verzija 4.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.0). Stupanj hipofizitisa je u skladu s NCI-CTCAE v5.0.

[2] Nastaviti u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem (0. do 1. stupanj) nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida tijekom najmanje 1 mjeseca. Trajno prekinuti ako ne dođe do potpunog ili djelomičnog povlačenja unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida ili kod nemogućnosti smanjenja prednizona na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida.

[3] Preporučuje se početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalent nakon čega slijedi postupno smanjenje na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) tijekom najmanje 1 mjesec, osim u slučaju pneumonitisa, gdje se preporučuje početna doza od 2 do 4 mg/kg/dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Tevimbra u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tevimbra je namijenjena samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se kao infuzija i ne smije se primjenjivati kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Prvu infuziju od 200 mg potrebno je primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako se to dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta. Infuzija se daje putem intravenske linije koja sadrži sterilni, nepirogeni, ugrađeni (engl. *in-line*) ili pričvrsni (engl. *add-on*) filtar male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometra.

Infuziju početne doze lijeka Tevimbra od 400 mg potrebno je primjenjivati tijekom razdoblja od 120 minuta (tijekom 90 minuta ako se koristi kao naknadna terapija nakon doze od 200 mg jednom svaka 3 tjedna). Ako se to dobro podnosi, druga se infuzija može primjenjivati tijekom 60 minuta. Ako se druga infuzija dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom 30 minuta.

Drugi lijekovi se ne smiju miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Procjena PD-L1 statusa

Pri procjeni PD-L1 statusa tumora, važno je odabrati dobro validiranu metodologiju kako bi se lažno negativna ili lažno pozitivna određivanja svela na minimum.

Kartica za bolesnika

Bolesnici koji se liječe lijekom Tevimbra moraju dobiti Karticu za bolesnika kako bi bili obaviješteni o rizicima imunološki posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tevimbra (vidjeti i uputu o lijeku).

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima imunološki posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tevimbra.

Imunološki posredovane nuspojave

Tijekom liječenja tislelizumabom zabilježene su imunološki posredovane nuspojave, uključujući i smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). Većina tih događaja popravila se uz privremeni prekid primjene tislelizumaba, primjenu kortikosteroida i/ili potporno liječenje. Imunološki posredovane nuspojave bile su zabilježene i nakon posljednje doze tislelizumaba. Imunološki posredovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava mogu se razviti istodobno.

U slučaju sumnje na imunološki posredovane nuspojave potrebno je osigurati adekvatnu evaluaciju kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge etiologije, uključujući infekciju. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno prekinuti primjenu tislelizumaba i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva u bolesnika čije se imunološki posredovane nuspojave ne kontroliraju primjenom kortikosteroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja potrebno je započeti postupno smanjenje doze kortikosteroida te ga nastaviti tijekom najmanje 1 mjesec.

U bolesnika s postojećom autoimunom bolešću, podaci iz opservacijskih ispitivanja upućuju na to da rizik od imunološki posredovanih nuspojava nakon terapije inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka može biti povećan u usporedbi s rizikom u bolesnika bez postojeće autoimune bolesti. Osim toga, bila su česta pogoršanja osnovne postojeće autoimune bolesti, ali većina ih je bila blaga i mogla se kontrolirati.

Imunološki posredovani pneumonitis
Imunološki posredovani pneumonitis, uključujući smrtne slučajeve, zabilježen je u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Bolesnike u kojih se sumnja na pneumonitis potrebno je evaluirati radiografskim snimanjem te isključiti infektivne ili s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunološki posredovanim pneumonitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovani hepatitis
Imunološki posredovani hepatitis, uključujući smrtne slučajeve, zabilježen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma

hepatitisa i promjena jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije treba obaviti na početku liječenja te periodički tijekom liječenja.

Bolesnike s imunološki posredovanim hepatitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovane kožne reakcije
Imunološki posredovani kožni osip ili dermatitis zabilježeni su u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih sumnji na kožne reakcije te je potrebno isključiti druge uzroke. Ovisno o težini kožnih nuspojava, primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno ili trajno prekinuti kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Zabilježeni su slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući multiformni eritem (engl. *erythema multiforme*, EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neki bili s fatalnim ishodom, u bolesnika koji su primali tislelizumab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma SCAR-a (npr. prodrom vrućice, simptomi nalik gripi, mukozne lezije ili progresivni kožni osip) te je potrebno isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na SCAR, primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti i bolesnika uputiti na specijaliziranu skrb radi procjene i liječenja. Ako se potvrdi SCAR, primjenu tislelizumaba je potrebno trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovani kolitis
Imunološki posredovani kolitis, često povezan s proljevom, zabilježen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa. Potrebno je isključiti infektivne i s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunološki posredovanim kolitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovane endokrinopatije
Imunološki posredovane endokrinopatije, uključujući poremećaje štitnjače, adrenalnu insuficijenciju, hipofizitis i šećernu bolest tipa 1, zabilježene su u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Za njih bi moglo biti potrebno potporno liječenje ovisno o specifičnom endokrinom poremećaju. Dugoročno hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) moglo bi biti nužno u slučajevima imunološki posredovanih endokrinopatija.

Bolesnike s imunološki posredovanim endokrinopatijama potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji štitnjače
Poremećaji štitnjače, uključujući tireoiditis, hipotireozu i hipertireozu, zabilježeni su u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja i kako je indicirano na temelju kliničke procjene) zbog mogućih promjena funkcije štitnjače te kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. Hipotireoza se može zbrinuti HNL-om bez prekida liječenja i bez kortikosteroida. Hipertireoza se može liječiti simptomatski (vidjeti dio 4.2).

Adrenalna insuficijencija
Adrenalna insuficijencija zabilježena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. Potrebno je razmotriti praćenje adrenalne funkcije i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Hipofizitis
Hipofizitis je zabilježen u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa/hipopituitarizma. Potrebno je razmotriti praćenje funkcije hipofize i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Šećerna bolest tipa 1
Šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu, zabilježena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće hiperglikemije te drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Za šećernu bolest tipa 1 potrebno je primijeniti inzulin. U bolesnika s teškom hiperglikemijom ili ketoacidozom (≥ 3. stupnja), primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti te primijeniti antihiperglikemike (vidjeti dio 4.2). Liječenje tislelizumabom može se nastaviti kad se postigne metabolička kontrola.

Imunološki posredovani nefritis s poremećajem funkcije bubrega
Imunološki posredovani nefritis s poremećajem funkcije bubrega zabilježen je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih promjena bubrežne funkcije (povišena serumska vrijednost kreatinina) te je potrebno isključiti druge razloge poremećaja funkcije bubrega.

Bolesnike s imunološki posredovanim nefritisom s poremećajem funkcije bubrega potrebno je zbrinjavati prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Druge imunološki posredovane nuspojave
Druge klinički značajne imunološki posredovane nuspojave bile su zabilježene uz tislelizumab: miozitis, miokarditis, artritis, reumatska polimialgija, perikarditis, neinfektivni cistitis, imunosna trombocitopenija, encefalitis, mijastenija gravis, Sjögrenov sindrom i Guillain-Barréov sindrom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s ostalim imunološki posredovanim nuspojavama potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Odbacivanje presatka solidnog organa
Odbacivanje presatka solidnog organa zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje tislelizumabom može povećati rizik od odbacivanja u primatelja presatka solidnog organa. U tih je bolesnika potrebno razmotriti koristi liječenja tislelizumabom naspram rizika mogućeg odbacivanja organa.

Hemofagocitna limfohistiocitoza
Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) zabilježena je u bolesnika koji su primali tislelizumab (vidjeti dio 4.8). HLH je po život opasan sindrom za koji su svojstveni vrućica, osip kože, limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija i citopenije. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a. U slučaju sumnje na HLH primjena tislelizumaba mora se prekinuti radi dijagnostičke obrade i započeti s liječenjem HLH-a. Ako se HLH potvrdi, primjenu tislelizumaba potrebno je trajno prekinuti.

Reakcije povezane s infuzijom

Teške reakcije povezane s infuzijom (3. stupnja ili više) zabilježene su u bolesnika koji su primali lijek tislelizumab (vidjeti dio 4.8). Slučajevi anafilakse, uključujući anafilaktičku reakciju i anafilaktički šok, prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije povezane s infuzijom potrebno je zbrinuti kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici s bilo kojim od sljedećih stanja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja: početni funkcionalni status prema kriterijima Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 2 ili više; aktivne metastaze u mozgu ili leptomeningealne metastaze; aktivna autoimuna bolest ili anamneza autoimune bolesti koja može recidivirati; bilo koje stanje koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg/dan prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; aktivni ili neliječeni HIV;

neliječeni nositelji hepatitisa B ili hepatitisa C; intersticijska bolest pluća u anamnezi; primjena živog cjepiva unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; infekcija koja zahtijeva sistemsku terapiju unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; anamneza teške preosjetljivosti na drugo monoklonsko protutijelo. U nedostatku podataka, tislelizumab se treba primjenjivati oprezno u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja potencijalnih koristi/rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija

Jedan ml ovog lijeka sadrži 0,069 mmol (ili 1,6 mg) natrija. Ovaj lijek sadrži 16 mg natrija po bočici od 10 ml, što odgovara 0,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Lijek Tevimbra potrebno je razrijediti u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju. To je potrebno uzeti u obzir za bolesnike na prehrani s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 20 (E432)

Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 20 u jednom ml koncentrata, što odgovara 4 mg u dvije bočice od 10 ml za jednokratnu infuziju lijeka Tevimbra. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Potrebno je uzeti u obzir bolesnike s poznatim alergijama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se uklanja iz cirkulacije putem katabolizma. Zbog toga nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju citokrom P450 (CYP) enzimima ili drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija ovih enzima istodobno primijenjenim lijekovima utjecati na farmakokinetiku tislelizumaba.

Potrebno je izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku, prije uvođenja tislelizumaba, osim niskih doza sistemskih kortikosteroida (10 mg/dan prednizona ili ekvivalent), zbog njihovog potencijalnog ometanja farmakodinamičke aktivnosti i djelotvornosti tislelizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka primjene tislelizumaba za liječenje imunološki posredovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Kortikosteroidi se također mogu koristiti kao premedikacija kada se tislelizumab primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje nuspojava povezanih s kemoterapijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Tislelizumab se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tislelizumabom. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1 %) za vrijeme liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tislelizumaba.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tislelizumaba u trudnica. Na temelju mehanizma djelovanja, tislelizumab može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja tislelizumaba na reproduktivnost u životinja. Međutim, u mišjim modelima trudnoće pokazalo se da blokiranje PD-1/PD-L1 signalizacije poremeti toleranciju na plod i dovodi do povećanog gubitka ploda.

Za ljudske IgG4 (imunoglobuline) poznato je da prelaze placentalnu barijeru. Stoga tislelizumab, budući da je varijanta IgG4, ima potencijal da se prenese s majke na plod u razvoju. Žene je potrebno upozoriti na mogući rizik za plod.

Tislelizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tislelizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tislelizumab u majčino mlijeko. Njegovi učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad i na stvaranje mlijeka također nisu poznati.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave kod dojene novorođenčadi/dojenčadi uzrokovane lijekom Tevimbra, ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja te najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim učincima tislelizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti s tislelizumabom. Na temelju 3-mjesečnog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, nije bilo zamjetnih učinaka na muške i ženske reproduktivne organe u *cynomolgus* majmuna kada se tislelizumab davao u dozama od 3, 10 ili 30 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primijenjenih doza) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tevimbra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih je bolesnika zabilježen umor nakon primjene tislelizumaba (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene tislelizumaba u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima u 1952 bolesnika s raznim vrstama tumora koji su primali tislelizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna. Najčešće nuspojave (≥ 20 %) bile su anemija (27,7 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (24,7 %), umor (24,6 %) i povišena vrijednost alanin aminotransferaze (22,0 %). Najčešće nuspojave 3./4. stupnja (≥ 2 %) bile su anemija (4,8 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (3,7 %), pneumonija (3,6 %), hiponatrijemija (2,9 %), povišena vrijednost bilirubina u krvi (2,8 %), hipertenzija (2,4 %), i umor (2,1 %). U 1,0 % bolesnika razvile su se nuspojave koje su dovele do smrti. Nuspojave koje su dovele do smrti bile su pneumonija (0,61 %), pneumonitis (0,10 %), hepatitis (0,10 %), trombocitopenija (0,05 %), dispneja (0,05 %) i smanjeni apetit (0,05 %). Od 1952 bolesnika, 40,7 % bilo je izloženo tislelizumabu dulje od 6 mjeseci, a 24,7 % bilo je izloženo dulje od 12 mjeseci.

Sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom temelji se na podacima u 1950 bolesnika s raznim vrstama tumora koji su primali 200 mg tislelizumaba svaka 3 tjedna s izuzetkom ispitivanja BGB A317-315 gdje su bolesnici također primali tislelizumab u dozi od 400 mg jednom svakih 6 tjedana kao adjuvantno liječenje nakon neoadjuvantne terapije i operacije. Najčešće nuspojave (≥ 20 %) bile su neutropenija (71,6 %), anemija (67,2 %), trombocitopenija (48,7 %), mučnina (43,3 %), umor (40,8 %), smanjen apetit (40,1 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (30,6 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (30,3 %), osip (21,4 %) i proljev (20,3 %). Najčešće nuspojave 3./4. stupnja (≥ 2 %) bile su neutropenija (45,2 %), anemija (14,5 %), trombocitopenija (14,1 %), hiponatrijemija (4,6 %), hipokalijemija (4,5 %), umor (4,2 %), pneumonija (4,0 %), limfopenija (3,1 %), osip (2,9 %), smanjen apetit (2,6 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (2,2 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (2,1 %). U 1,3 % bolesnika razvile su se nuspojave koje su dovele do smrti. Nuspojave koje su dovele do smrti bile su pneumonija (0,50 %), pneumonitis (0,30 %), dispneja (0,20 %), miokarditis (0,20 %), hepatitis

(0,05 %), trombocitopenija (0,05 %), kolitis (0,05 %), hipokalijemija (0,05 %) i miozitis (0,05 %). Od 1950 bolesnika, 56,5 % je bilo izloženo tislelizumabu 6 mjeseci ili dulje, a 31,9 % je bilo izloženo 12 mjeseci ili dulje.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u objedinjenom skupu podataka za bolesnike koji su liječeni lijekom Tevimbra kao monoterapijom (N = 1952) i u kombinaciji s kemoterapijom (N = 1950) prikazane su u tablici 2. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i <1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave kod primjene lijeka Tevimbra u monoterapiji (N = 1952) i u kombinaciji s kemoterapijom (N = 1950)

	Tislelizumab monoterapija N = 1952	**Tislelizumab plus kemoterapija N = 1950**
Nuspojave	**Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)**	**Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)**
Infekcije i infestacije		
Pneumonija[1]	Često*	Vrlo često*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija[2]	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija[3]	Vrlo često *	Vrlo često*
Neutropenija[4]	Često	Vrlo često
Limfopenija[5]	Često	Vrlo često
Hemofagocitna limfohistiocitoza	Nepoznato	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		
Sjögrenov sindrom	#	Manje često
Endokrini poremećaji		
Hipotireoza[6]	Vrlo često	Vrlo često
Hipertireoza[7]	Često	Često
Tireoiditis[8]	Često	Manje često
Adrenalna insuficijencija[9]	Manje često	Manje često
Hipofizitis[10]	Manje često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Hiperglikemija[11]	Često	Vrlo često
Hiponatrijemija[12]	Često	Vrlo često
Hipokalijemija[13]	Često	Vrlo često*
Šećerna bolest[14]	Manje često	Često
Poremećaji živčanog sustava		
Guillain-Barréov sindrom	Rijetko	Rijetko
Encefalitis[15]	#	Rijetko
Mijastenija gravis	#	Rijetko
Poremećaji oka		
Uveitis[16]	Manje često	Manje često
Srčani poremećaji		
Miokarditis[17]	Manje često	Često*
Perikarditis	Manje često	Rijetko
Krvožilni poremećaji		
Hipertenzija[18]	Često	Često

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Kašalj	Vrlo često	Vrlo često
Dispneja	Često*	Često*
Pneumonitis[19]	Često*	Često*
Poremećaji probavnog sustava		
Mučnina	Vrlo često	Vrlo često
Proljev[20]	Vrlo često	Vrlo često
Stomatitis[21]	Često	Često
Pankreatitis[22]	Manje često	Često
Kolitis[23]	Manje često	Često
Celijakija	Rijetko	#
Poremećaji jetre i žuči		
Hepatitis[24]	Često*	Često*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip[25]	Vrlo često	Vrlo često
Pruritus	Vrlo često	Vrlo često
Vitiligo[26]	Manje često	Manje često
Multiformni eritem	Manje često	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Rijetko	#
Toksična epidermalna nekroliza[27]	Nepoznato*	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Artralgija	Često	Vrlo često
Mialgija	Često	Često
Miozitis[28]	Manje često	Manje često*
Artritis[29]	Manje često	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Nefritis[30]	Manje često	Manje često
Neinfektivni cistitis[31]	Rijetko	#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor[32]	Vrlo često	Vrlo često
Pireksija[33]	Vrlo često	Vrlo često
Smanjeni apetit	Vrlo često*	Vrlo često
Pretrage		
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Vrlo često	Vrlo često
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Vrlo često	Vrlo često
Povišene vrijednosti bilirubina u krvi[34]	Vrlo često	Vrlo često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Često	Često
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	Vrlo često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
Reakcija povezana s infuzijom[35]	Često	Često

[1] Pneumonija uključuje preporučene pojmove pneumonija, infekcija donjeg dijela dišnog sustava, bakterijska infekcija donjeg dijela dišnog sustava, bakterijska pneumonija, gljivična pneumonija, pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii,* bronhopulmonalna aspergiloza, kandida pneumonija, mikoplazma pneumonija, stafilokokna pneumonija i virusna pneumonija.

[2] Anemija uključuje preporučene pojmove anemija i snižene vrijednosti hemoglobina.

[3] Trombocitopenija uključuje preporučene pojmove trombocitopenija, smanjeni broj trombocita i imuna trombocitopenija.

[4] Neutropenija uključuje preporučene pojmove neutropenija i smanjeni broj neutrofila.

[5] Limfopenija uključuje preporučene pojmove limfopenija, smanjeni broj limfocita i smanjeni postotak limfocita.

[6] Hipotireoza uključuje preporučene pojmove hipotireoza, povišena vrijednost protutijela protiv štitnjače, imunološki posredovana hipotireoza, snižene vrijednosti hormona štitnjače, snižene vrijednosti slobodnog tiroksina, snižene vrijednosti slobodnog trijodtironina, snižene vrijednosti trijodtironina, primarna hipotireoza, centralna hipotireoza i snižene vrijednosti tiroksina.

[7] Hipertireoza uključuje preporučene pojmove snižena razina u krvi hormona koji stimulira štitnjaču, hipertireoza, imunološki posredovana hipertireoza, povišene vrijednosti slobodnog tiroksina, povišene vrijednosti tiroksina, povišene vrijednosti slobodnog trijodtironina i povišene vrijednosti trijodtironina.

[8] Tireoiditis uključuje preporučene pojmove tireoiditis, autoimuni tireoiditis, imunološki posredovan tireoiditis, tihi tireoiditis i subakutni tireoiditis.

[9] Adrenalna insuficijencija uključuje preporučene pojmove Addisonova bolest, adrenalna insuficijencija, nedostatak glukokortikoida, imunološki posredovana adrenalna insuficijencija, primarna adrenalna insuficijencija i sekundarna adrenokortikalna insuficijencija.

[10] Hipofizitis uključuje preporučene pojmove hipofizitis i hipopituitarizam.

[11] Hiperglikemija uključuje preporučene pojmove hiperglikemija i povišene vrijednosti glukoze u krvi.

[12] Hiponatrijemija uključuje preporučene pojmove hiponatrijemija i snižene vrijednosti natrija u krvi.

[13] Hipokalijemija uključuje preporučene pojmove hipokalijemija i snižene vrijednosti kalija u krvi.

[14] Šećerna bolest uključuje preporučene pojmove šećerna bolest, dijabetička ketoacidoza, dijabetička ketoza, ketoacidoza, šećerna bolest tipa 1 i latentna autoimuna šećerna bolest u odrasloj dobi.

[15] Encefalitis uključuje preporučeni pojam imunološki posredovani encefalitis.

[16] Uveitis uključuje preporučene pojmove korioretinitis, iridociklitis, uveitis i iritis.

[17] Miokarditis uključuje preporučene pojmove miokarditis, imunološki posredovani miokarditis i autoimuni miokarditis.

[18] Hipertenzija uključuje preporučene pojmove hipertenzija, povišeni krvni talk i esencijalna hipertenzija.

[19] Pneumonitis uključuje preporučene pojmove pneumonitis, imunološki posredovana bolest pluća, intersticijska bolest pluća i organizirajuća pneumonija.

[20] Proljev uključuje preporučene pojmove proljev i učestalo pražnjenje crijeva.

[21] Stomatitis uključuje preporučene pojmove stomatitis, ulkusi u ustima, erozija sluznice usta i aftozni ulkus.

[22] Pankreatitis uključuje preporučene pojmove povišene vrijednosti amilaze, povišene vrijednosti lipaze, pankreatitis i akutni pankreatitis.

[23] Kolitis uključuje preporučene pojmove autoimuni kolitis, kolitis, ulcerozni kolitis i imunološki posredovani enterokolitis.

[24] Hepatitis uključuje preporučene pojmove hepatitis, oštećenje jetre izazvano lijekovima, hepatotoksičnost, poremećaj jetrene funkcije, imunološki posredovan hepatitis, oštećenje jetre i autoimuni hepatitis.

[25] Osip uključuje preporučene pojmove osip, makulopapularni osip, ekcem, eritematozni osip, dermatitis, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, autoimuni dermatitis, alergijski dermatitis, eksfolijativni dermatitis, papularni osip, urtikarija, eritem, eksfolijacija kože, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, makularni osip, psorijaza, pustularni osip, akneiformni dermatitis, pruritični osip, lihenoidna keratoza, dermatitis šaka, imunološki posredovani dermatitis, folikularni osip, nodozni eritem i pemfigoid.

[26] Vitiligo uključuje preporučene pojmove leukoderma depigmentacija kože, hipopigmentacija kože i vitiligo.

[27] Iskustvo nakon stavljanja u promet.

[28] Miozitis uključuje preporučene pojmove miozitis, rabdomioliza i imunološki posredovani miozitis.

[29] Artritis uključuje preporučene pojmove artritis, poliartritis i imunološki posredovani artritis.

[30] Nefritis uključuje preporučene pojmove nefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranski glomerulonefritis, imunološki posredovani poremećaj bubrega, tubulointersticijski nefritis i imunološki posredovani nefritis.

[31] Neinfektivni cistitis uključuje preporučene pojmove neinfektivni cistitis i imunološki posredovani cistitis. Slučajevi imunološki posredovanog cistitisa prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

[32] Umor uključuje preporučene pojmove umor, astenija, malaksalost, tjelesno dekondicioniranje i letargija.

[33] Pireksija uključuje preporučene pojmove povišena tjelesna temperatura i pireksija.

[24] Povišene vrijednosti bilirubina u krvi uključuje preporučene pojmove povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina, povišene vrijednosti nekonjugiranog bilirubina u krvi i hiperbilirubinemija.

[35] Reakcija povezana s infuzijom uključuje preporučene pojmove anafilaktička reakcija, zimica, edem rožnice, alergijski dermatitis, erupcija uzrokovana lijekovima, preosjetljivost na lijekove, edem lica, oticanje desni, preosjetljivost, opstrukcija larinksa, edem larinksa, edem usana, oticanje usana, oticanje usta, alergijski pruritus, osip, eritematozni osip, makularni osip, osip sa svrbežom, alergijski rinitis, oticanje lica, edem jezika, preosjetljivost tipa I, urtikarija, reakcija povezana s infuzijom i reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom.

* Uključujući smrtne ishode

\# Nije prijavljeno u ovoj skupnoj postavci

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju informacije o značajnim nuspojavama kod primjene tislelizumaba u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima. Pojedinosti o značajnim nuspojavama kod primjene tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom prikazane su ako su bile opažene klinički relevantne razlike u usporedbi s monoterapijom tislelizumabom.

Imunološki posredovani pneumonitis
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunološki posredovani pneumonitis razvio se u 5,1 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (1,3 %), 2. stupnja (2,1 %), 3. stupnja (1,3 %), 4. stupnja (0,3 %) i 5. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 4,1 mjesec (raspon: od 1,0 dan do 55,0 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,8 mjeseci (raspon: od 7,0 dana do 33,7 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 1,8 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,9 % bolesnika. Pneumonitis se povukao u 47,0 % bolesnika.

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, pneumonitis se češće razvio u bolesnika koji su imali prethodno zračenje toraksa u anamnezi (8,4 %) nego u bolesnika koji nisu primili prethodno zračenje toraksa (3,6 %).

Pneumonitis se javio u 11,2 % bolesnika s NSCLC-om liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom. U bolesnika s NSCLC-om liječenih tislelizumabom u monoterapiji, pneumonitis se javio u 8,3 % bolesnika.

Imunološki posredovani hepatitis
U bolesnika koji su primali tislelizumab u monoterapiji, imunološki posredovani hepatitis razvio se u 1,2 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,2 %), 3. stupnja (0,6 %) i 4. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 22,0 dana (raspon: od 1,0 dana do 4,1 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,1 mjeseci (raspon: od 6,0+ dana do 6,6 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,8 % bolesnika s imunološki posredovanim hepatitisom. Hepatitis se povukao u 60,9 % bolesnika.

Imunološki posredovane kožne nuspojave
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunološki posredovane kožne nuspojave razvile su se u 12,6 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (7,7 %), 2. stupnja (3,7 %), 3. stupnja (1,0 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,5 mjeseci (raspon: od 1,0 dan do 36,1 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,1 mjesec (raspon: od 1,0 dan do 36,7 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,3 % bolesnika. Kožne nuspojave su se povukle u 72,0 % bolesnika.

Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunološki posredovani kolitis
U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani kolitis razvio se u 0,6 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,4 %) i 3. stupnja (0,2 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 6,0 mjeseci (raspon: od 6,0 dana do 26,5 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 28,0 dana (raspon: od 9,0 dana do 26,7 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,4 % bolesnika. Kolitis se povukao u 81,8 % bolesnika.

Imunološki posredovani miozitis/rabdomioliza
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunološki posredovani miozitis/rabdomioliza javili su se u 0,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,3 %), 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,5 mjeseci (raspon: od 15,0 dana do 39,3 mjeseca), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,2 mjeseca (raspon: od 5,0 dana do 5,2 mjeseca). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,2 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,5 % bolesnika. Miozitis/rabdomioliza povukli su se u 75,0 % bolesnika.

Imunološki posredovane endokrinopatije
Poremećaji štitnjače
Hipotireoza:
U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, hipotireoza se razvila u 13,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (6,4 %), 2. stupnja (7,3 %), 3. stupnja (0,1 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 4,0 mjeseca (raspon: od 1,0 dana do 29,9 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,1 mjesec (raspon: od 2,0 dana do 27,0 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,6 % bolesnika. Hipotireoza se povukla u 36,4 %bolesnika.

Hipertireoza:
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, hipertireoza se razvila u 5,1 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (4,4 %) i 2. stupnja (0,7 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,1 mjesec (raspon: od 6,0 dana do 39,4 mjeseca). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,4 mjeseca (raspon: od 8,0 dana do 22,1 mjesec). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,3 % bolesnika. Hipertireoza se povukla u 77,0 % bolesnika.

Tireoiditis:
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, tireoiditis se razvio u 1,1 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,5 %) i 2. stupnja (0,6 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,0 mjeseca (raspon: od 14,0 dana do 20,7 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2.0 mjeseca (raspon: od 20,0 dana do 15,3 mjeseci). Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Tireoiditis se povukao u 38,1 % bolesnika.

Adrenalna insuficijencija
U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, adrenalna insuficijencija razvila se u 0,5 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 10,3 mjeseca (raspon: od 1,4 mjeseca do 16,9 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,9 mjeseci (raspon: od 30,0 dana do 13,6 mjeseci). Tislelizumab nije trajno prekinut ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,4 % bolesnika. Adrenalna insuficijencija se povukla u 30,0 % bolesnika.

Hipofizitis
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, hipofizitis (2. stupnja) se razvio u 0,3 % bolesnika.

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 9,0 mjeseci (raspon: 22,0 dana do 16,2 mjeseca). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,3 mjeseca (samo 1 slučaj koji se povukao). Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika i liječenje

tislelizumabom nije privremeno prekinuto ni u jednog bolesnika. Hipofizitis se povukao u 20,0 % bolesnika.

Šećerna bolest tipa 1
U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, šećerna bolest tipa 1 razvila se u 0,6 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 6,5 mjeseci (raspon: od 1,1 mjeseca do 36,1 mjesec). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja iznosio je 22,0 dana (raspon: od 5,0 dana do 3,6 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,2 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Šećerna bolest tipa 1 povukla se u 8,3 % bolesnika.

Imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega razvili su se u 0,2 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,1 %) i 3. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,5 mjeseci (raspon: od 15,0 dana do 12,1 mjesec). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 9,0 dana (isti za oba slučaja koja su se povukla). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika. Imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega povukli su se u 50,0 % bolesnika.

Imunološki posredovani miokarditis
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunološki posredovani miokarditis razvio se u 0,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,4 %), 2. stupnja (0,2 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,6 mjeseci (raspon: od 14,0 dana do 33,6 mjesec), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,2 mjeseca (raspon: od 4,0 dana do 15,6 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,4 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,4 % bolesnika. Miokarditis se povukao u 60,0 % bolesnika.

Miokarditis se javio u 1,2 % bolesnika liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, uključujući događaje 5. stupnja (0,2 %).

Učinci farmakološke skupine inhibitora kontrolnih točaka imunološkog sustava
Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunološkog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja tislelizumabom: egzokrina insuficijencija gušterače.

Reakcije povezane s infuzijom
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, reakcije povezane s infuzijom razvile su se u 3,0 % bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja (0,1 %). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika.

Slučajevi anafilakse, uključujući anafilaktičku reakciju i anafilaktički šok, prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima
U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, udio bolesnika kod kojih je došlo do promjene početne vrijednosti do razine odstupanja u laboratorijskim vrijednostima 3. ili 4. stupnja bio je kako slijedi: 0,1 % za povišene vrijednosti hemoglobina, 4,4 % za snižene vrijednosti hemoglobina, 0,9 % za smanjen broj leukocita, 8,9 % za smanjen broj limfocita, 0,2 % za povećan broj limfocita, 2,1 % za smanjen broj neutrofila, 1,3 % za smanjen broj trombocita, 2,6 % za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 0,3 % za snižene vrijednosti albumina, 2,7 % za povišene vrijednosti alkalne

fosfataze, 4,8 % za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 2,8 % za povišene vrijednosti bilirubina, 1,9 % za povišene vrijednosti kreatin kinaze, 1,2 % za povišene vrijednosti kreatinina, 4,4 % za povišene vrijednosti glukoze, 0,5 % za snižene vrijednosti glukoze, 0,9 % za povišene vrijednosti kalija, 2,9 % za snižene vrijednosti kalija, 0,1 % za povišene vrijednosti natrija, 6,5 % za snižene vrijednosti natrija.

U bolesnika liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, udio bolesnika kod kojih je došlo do promjene početne vrijednosti do razine odstupanja u laboratorijskim vrijednostima 3. ili 4. stupnja bio je kako slijedi: 14,2 % za snižene vrijednosti hemoglobina, 23,3 % za smanjen broj leukocita, 17,9 % za smanjen broj limfocita, 0,1 % za povećan broj limfocita, 47,2 % za smanjen broj neutrofila, 14,1 % za smanjen broj trombocita, 3,5 % za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 0,5 % za snižene vrijednosti albumina, 0,8 % za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,1 % za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 2,0 % za povišene vrijednosti bilirubina, 2,3 % za povišene vrijednosti kreatin kinaze, 1,8 % za povišene vrijednosti kreatinina, 0,5 % za snižene vrijednosti glukoze, 1,2 % za povišene vrijednosti glukoze, 1,3 % za povišene vrijednosti kalija, 7,6 % za snižene vrijednosti kalija, 0,3 % za povišene vrijednosti natrija, 11,5 % za snižene vrijednosti natrija.

Imunogenost
Od 3614 bolesnika koji su se mogli procijeniti na prisutnost protutijela na lijek (engl. *antidrug antibodies*, ADA), 21,1 % bolesnika imalo je pozitivan test na ADA-e nastale tijekom liječenja, a neutralizirajuća protutijela pronađena su u 0,9 % bolesnika. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je ADA status bio statistički značajna kovarijanta za klirens; međutim, čini se da prisutnost ADA-a protiv tislelizumaba nastalih tijekom liječenja nema klinički relevantan utjecaj na farmakokinetiku ili djelotvornost.

Među bolesnicima koji su se mogli procijeniti na prisutnost ADA-a, a koji su primali 200 mg jednom svaka 3 tjedna u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijama (uključujući adjuvantnih 400 mg svakih 6 tjedana kod operabilnog NSCLC-a) sljedeće stope štetnih događaja su uočene za populaciju pozitivnu na ADA-e u usporedbi s populacijom negativnom na ADA-e: štetni događaji ≥ 3. stupnja 52,5 % naspram 42,1 %, ozbiljni štetni događaji 39,0 % naspram 31,8 %, štetni događaji koji su doveli do prekida terapije tislelizumabom 12,3 % naspram 11,4 % (za monoterapiju); štetni događaji ≥ 3. stupnja 80,0 % naspram 78,6 %, ozbiljni štetni događaji 43,3 % naspram 41,0 %, štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja tislelizumabom 13,6 % naspram 13,5 % (za kombiniranu terapiju). Bolesnici koji su razvili ADA-e povezane s liječenjem bili su sveukupno lošijeg zdravlja i karakteristika bolesti na početku, što može imati ometajući utjecaj (engl. *confound*) na tumačenje analize sigurnosti primjene. Dostupni podaci ne omogućuju donošenje čvrstih zaključaka o mogućim uzorcima nuspojava.

Starije osobe
Nisu opažene općenite razlike u sigurnosti s tislelizumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom između bolesnika u dobi od < 65 godina i bolesnika u dobi od 65 do 74 godine. Podaci za bolesnike u dobi od 75 i više godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju uz tislelizumab. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te je potrebno odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FF09

Mehanizam djelovanja

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo protiv PD-1, koje se veže za ekstracelularnu domenu ljudskog PD-1. Kompetitivno blokira vezanje i PD-L1 i PD-L2, inhibirajući PD-1 posredovanu negativnu signalizaciju i pospješujući funkcionalnu aktivnost u T stanicama u *in vitro* staničnim testovima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Na temelju modeliranja i simulacije odnosa izloženosti i odgovora za djelotvornost i sigurnost tislelizumaba, ne postoje klinički značajne razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između doza od 200 mg jednom svaka 3 tjedna i 400 mg jednom svakih 6 tjedana.

Rak pluća nemalih stanica

Neoadjuvantno i adjuvantno liječenje resektabilnog NSCLC-a: BGB-A317-315
BGB-A317-315 je bilo randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti neoadjuvantne terapije tislelizumabom u kombinaciji s dvostrukom kemoterapijom na bazi platine nakon čega slijedi adjuvantna terapija tislelizumabom naspram neoadjuvantne terapije placebom u kombinaciji s dvostrukom kemoterapijom na bazi platine nakon čega slijedi adjuvantna terapija placebom u bolesnika s resektabilnim NSCLC-om stadija II ili IIIA.

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s histološki potvrđenim NSCLC-om stadija II ili IIIA (8. izdanje Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC)) s ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1 i bez poznatih EGFR mutacija ili translokacija ALK gena te potvrđenom podobnošću za R0 resekciju s kurativnom namjerom. Bolesnici sa stadijem IIIB nisu bili uključeni u ispitivanje.

Sljedeći kriteriji odabira definiraju bolesnike s visokim rizikom od recidiva koji su uključeni u terapijsku indikaciju i odražavaju populaciju bolesnika sa stadijem II – IIIA prema sustavu određivanja stadija u 8. izdanju AJCC-a:

- Veličina tumora > 4 cm; ili tumori bilo koje veličine koji su popraćeni statusom N1 ili N2;
- Tumori koji prodiru u torakalne strukture (izravno prodiru u visceralnu pleuru, parijetalnu pleuru, stijenku prsnog koša, glavni bronh, ošitni živac, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard);
- Tumori > 4 cm koji uzrokuju opstruktivnu atelektazu koja se proteže na hilarnu regiju, zahvaćajući dio plućnog krila ili cijelo plućno krilo ili zahvaćaju glavni bronh bez obzira na udaljenost do karine, ili prodiru u visceralnu pleuru (PL1 ili PL2) za status N0;
- Tumori s odvojenim čvorom/čvorovima u istom režnju kao i primarni rak pluća.

Randomizirana su ukupno 453 bolesnika (1:1) da bi primala:

- Skupina koja je primala tislelizumab: neoadjuvantnu terapiju tislelizumabom u dozi od 200 mg 1. dan u kombinaciji s cisplatinom u dozi od od 75 mg/m^2 ili karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min te pemetreksedom u dozi od 500 mg/m^2 ili paklitakselom u dozi od 175 mg/m^2 1. dan svakog ciklusa od 21 dan tijekom 3 do 4 ciklusa. Nakon operacije, adjuvantna terapija tislelizumabom u dozi od 400 mg primjenjivana je svakih 6 tjedana do 8 ciklusa.

- Skupina koja je primala placebo: neoadjuvantnu terapiju placebom 1. dan u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 75 mg/m^2 ili karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min te pemetreksedom u dozi od 500 mg/m^2 ili paklitakselom u dozi od 175 mg/m^2 1. dan svakog ciklusa od 21 dan tijekom 3 do 4 ciklusa. Nakon operacije, adjuvantna terapija placebom primjenjivana je svakih 6 tjedana do 8 ciklusa.

Bolesnici s neskvamoznom histologijom primali su pemetreksed dok su bolesnici sa skvamoznom histologijom primali paklitaksel, pri čemu je odabir cisplatina ili karboplatina bio odluka ispitivača za sve bolesnike. Ako je bilo indicirano, bolesnici su primili postoperativnu adjuvantnu radioterapiju prije adjuvantne terapije tislelizumabom ili placebom. Primjena tislelizumaba i kemoterapije nastavila se do završetka liječenja, progresije bolesti, pojave neprihvatljivog štetnog događaja, smrti ili odluke bolesnika i/ili ispitivača o prekidu ispitivanog liječenja.

Dvostruke primarne mjere ishoda bile preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival,* EFS) prema zaslijepljenoj neovisnoj središnjoj procjeni (engl. *blinded independent central review*, BICR) i stopa velikog patološkog odgovora (engl. *major pathological response*, MPR) prema zaslijepljenoj neovisnoj patološkoj procjeni (engl. *blinded independent pathology review*, BIPR). Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su stopa patološkog potpunog odgovora (engl. *pathological complete response,* pCR) prema ocjeni BIPR-a i ukupno preživljenje (engl. *overall survival,* OS)

Demografska i početna obilježja bila su općenito uravnotežena između 2 skupine liječenja. Početna obilježja svih 453 randomiziranih bolesnika bila su: medijan dobi od 62 godine (raspon od 30 do 80 godina); 40 % bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 godina; 3,3 % bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina; 90,5 % bolesnika bili su muškarci; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini), 65,3 % imalo je ECOG funkcionalni status 0; 84,5 % bili su trenutni ili bivši pušači; 78,1 % imalo je dijagnosticiranu skvamoznu histologiju; 58,5 % imalo je bolest stadija IIIA; 57,8 % imalo je ekspresiju PD-L1 ≥ 1 %.

U skupini koja je primala tislelizumab u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži platinu, 84,1 % bolesnika imalo je definitivnu operaciju u usporedbi sa 76,2 % bolesnika u skupini koja je primala kemoterapiju koja sadrži platinu.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje MPR-a, EFS-a, pCR-a i OS-a za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala tislelizumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

U unaprijed određenoj interim analizi EFS-a (završni datum za prikupljanje podataka 21. kolovoza 2023.), HR za EFS bio je 0,56 (95 % CI: 0,40; 0,79; jednostrana p-vrijednost od 0,0003), a medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 24,6 mjeseci u skupini koja je primala tislelizumab i 22,7 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

U tablici 3 te na slici 1 i slici 2 sažeti su rezultati djelotvornosti.
U unaprijed određenoj konačnoj analizi (završni datum za prikupljanje podataka 7. ožujka 2025.), medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 43,3 mjeseca (95 % CI: 41,2; 44,6) u skupini koja je primala tislelizumab i 41,6 mjeseci (95% CI: 39,9; 43,8) u skupini koja je primala placebo.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-315[1]

	Skupina koja je primala tislelizumab (N = 226)	**Skupina koja je primala placebo (N = 227)**
Preživljenje bez događaja		
Događaji, n (%)	72 (31,9)	98 (43,2)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	NR (50,3; NE)	30,6 (16,6; 45,3)
HR (95 % CI)[a]	0,58 (0,43; 0,79)	
Veliki patološki odgovor		

n (%)	127 (56,2)	34 (15)
95 % CI[c]	(49,5; 62,8)	(10,6; 20,3)
Razlika, % (95 % CI)[d]	41,1 (33,2; 49,1)	
p-vrijednost[e]	< 0,0001	
Ukupno preživljenje		
Smrti, n (%)	52 (23,0)	70 (30,8)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95 % CI)[a]	0,65 (0,45; 0,93)	
p-vrijednost[b]	0,0093	

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HR (engl. *hazard ratio*, HR) = omjer hazarda: NE (engl. *not estimable*) = ne može se procijeniti; NR (engl. *not reached*) = nije dostignuto

Za bolesnike bez operacije ili patoloških rezultata smatralo se da nisu postigli odgovor na liječenje.

[1]Unaprijed određena konačna analiza MPR-a temeljila se na podacima sa završnim datumom za prikupljanje 20. veljače 2023. godine, a unaprijed određena konačna analiza EFS-a i OS-a temeljila se na podacima sa završnim datumom za prikupljanje 7. ožujka 2025.

[a] Omjer hazarda i 95 % CI-ovi procijenjeni su na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela stratificiranog prema histologiji, stadiju bolesti i ekspresiji PD-L1 iz sustava tehnologije interaktivnog odgovora (engl. interactive response technology, IRT).

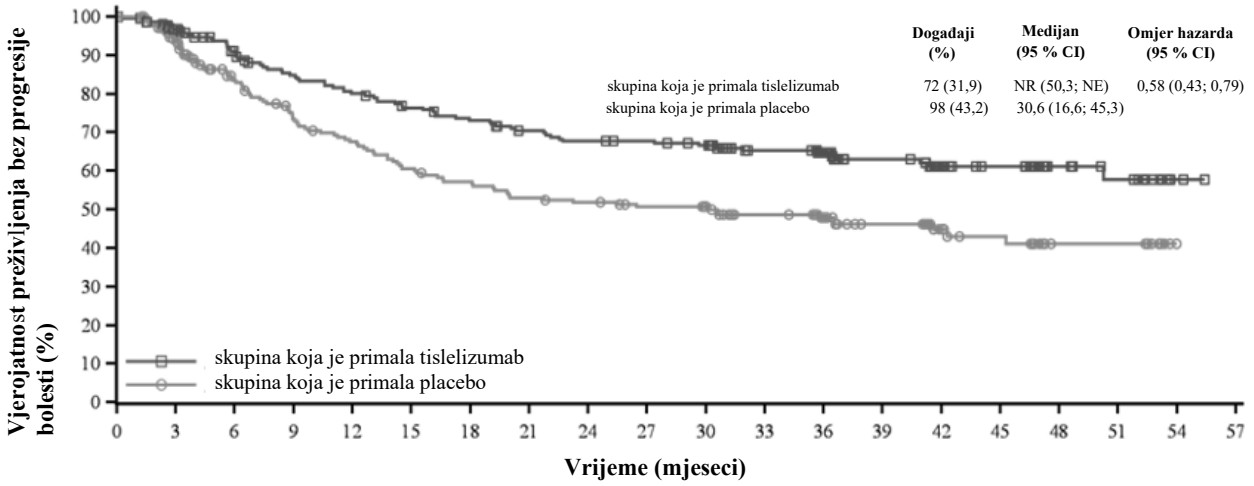
[b] P-vrijednost izračunata je log-rang testom stratificiranim prema histologiji, stadiju bolesti i ekspresiji PD-L1 iz IRT-a.

[c] 95 % CI izračunat je pomoću Clopper-Pearsonove metode.

[d] Mantel-Haenszelova uobičajena razlika rizika procijenjena je zajedno s njezinim 95 % CI-ovima konstruiranim normalnom aproksimacijom i Satoovim estimatorom varijance stratificiranim prema histologiji, stadiju bolesti i ekspresiji PD-L1 iz IRT-a.

[e] P-vrijednost dobivena je Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom stratificiranom prema histologiji, stadiju bolesti i ekspresiji PD-L1 iz IRT-a.

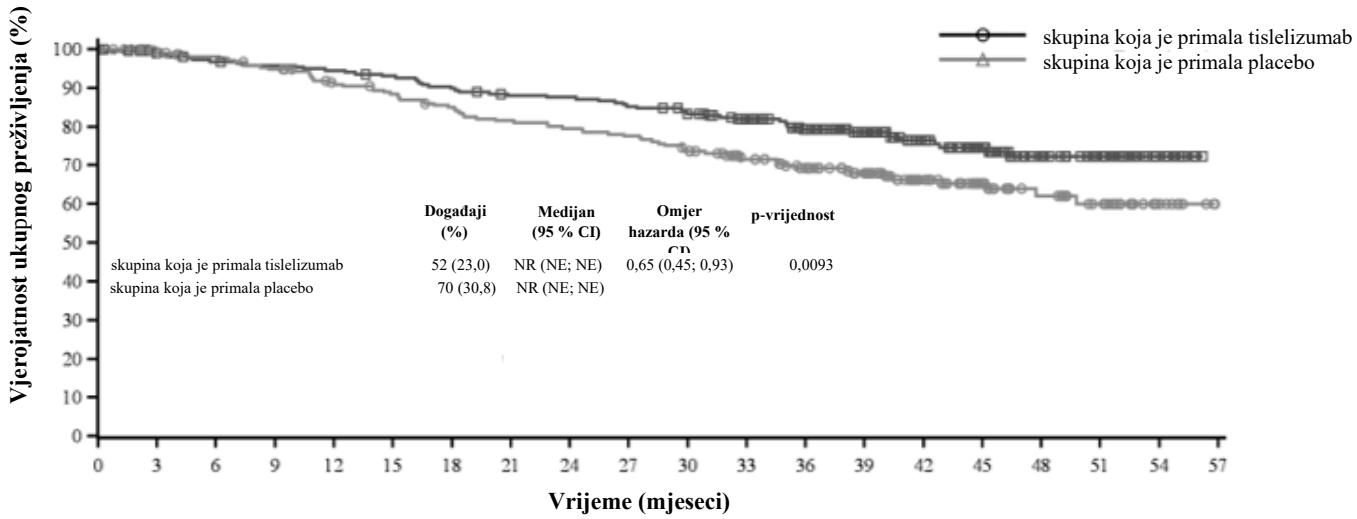
Slika 1 Kaplan-Meierov dijagram za preživljenje bez događaja u ispitivanju BGB-A317-315



Broj pod rizikom

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

Slika 2 Kaplan-Meierov dijagram za ukupno preživljenje u ispitivanju BGB-A317-315



Broj pod rizikom

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

U ispitivanju BGB-A317-315 provedena je analiza podskupina u bolesnika koji su imali PD-L1 ≥ 1 % (skupina koja je primala tislelizumab [n = 130; 58 %] naspram skupine koja je primala placebo [n = 132; 58 %]) i PD-L1 < 1 % (što isključuje one koji se ne mogu procijeniti/neodređene) (skupina koja je primala tislelizumab [n = 89; 39 %] naspram skupine koja je primala placebo [n = 84; 37 %]). HR za EFS bio je 0,53 (95 % CI: 0,35; 0,79) u bolesnika s PD L1 ≥ 1 % i 0,70 (95 % CI: 0,43; 1,14) u bolesnika s PD L1 < 1 %. HR za OS bio je 0,61 (95 % CI: 0,38; 0,98) u bolesnika s PD L1 ≥ 1 % i 0,91 (95 % CI: 0,50; 1,64) u bolesnika s PD L1 < 1 %.

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a: BGB-A317-304
BGB-A317-304 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim su se ispitivale djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s platinom-pemetreksedom naspram primjene samo platine-pemetrekseda kao prve linije liječenja za bolesnike koji prethodno nisu primali kemoterapiju, a imaju lokalno uznapredovali neskvamozni NSCLC i nisu bili kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine ili imaju metastatski neskvamozni NSCLC.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, poznatim EGFR mutacijama ili ALK translokacijama osjetljivima na dostupnu ciljanu terapiju inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 334 bolesnika bilo randomizirano (2:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s pemetreksedom u dozi od 500 mg/m^2 i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min ili cisplatinom u dozi od 75 mg/m^2 (skupina T+PP, N = 223) ili pemetreksed u dozi od 500 mg/m^2 i karboplatin u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min ili cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 (skupina PP, N = 111). Odabir platine (cisplatina ili karboplatina) bio je stvar odluke ispitivača.

Liječenje se primjenjivalo u 3-tjednim ciklusima. Nakon primjene 4, 5 ili 6 ciklusa kemoterapije ili tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom prema odluci ispitivača, bolesnici u skupini T+PP primali su tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s pemetreksedom u dozi 500 mg/m^2 u 3-tjednim ciklusima do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti; bolesnici u skupini

PP primali su samo pemetreksed u dozi od 500 mg/m^2 do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, a oni s progresijom bolesti koju je potvrdilo Nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC) imali su mogućnost prijeći na monoterapiju tislelizumabom u 3-tjednim ciklusima.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) (< 1 % naspram 1 % do 49 % naspram ≥ 50 %) i stadiju bolesti (IIIB naspram IV), klasificiranim prema 7. izdanju Priručnika za određivanje stadija raka Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1 (SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, zatim svakih 9 tjedana tijekom narednih 6 mjeseci, a nakon toga svakih 12 mjeseci.

Početna obilježja bolesnika u ispitivanju BGB-A317-304 bila su sljedeća: medijan dobi 61 godina (raspon: od 25 do 75 godina), 29 % u dobi od 65 i više godina; 74 % muškarci; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini); 23,4 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 76,6 % ECOG funkcionalni status 1; 18,3 % sa stadijem bolesti IIIB; 26,6 % s nepoznatim statusom u pogledu izmjena u redoslijedu baza u genu *ALK* i 73,4 % nije imalo izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*; 36,2 % nikad nisu bili pušači; 5,4 % imalo je metastaze u mozgu. Obilježja dobi, spola, ECOG funkcionalnog statusa, stadija bolesti, pušačkog statusa, rezultata za PD-L1 TC i prethodnih terapija protiv raka bila su dobro uravnotežena između skupina.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) koje je procijenio IRC prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,* RECIST) u analizi podataka bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intent-to-treat,* ITT). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) prema procjeni IRC-a i ispitivača.

Ispitivanje je postiglo svoju mjeru primarnog ishoda u interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 23. siječnja 2022.), pokazujući statistički značajno poboljšanje PFS-a uz T+PP u odnosu na PP. Omjer stratificiranog hazarda bio je 0,65 (95 % CI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), uz medijan PFS-a od 9,7 mjeseci s T+PP te 7,6 mjeseci s PP. Medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 9,9 mjeseci u T+PP skupini i 9,7 mjeseci u PP skupini.

Rezultati završne analize djelotvornosti (završni datum za prikupljanje podataka 26. listopada 2020.) bili su u skladu s onima iz interim analize. U završnoj analizi, medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 18,4 mjeseca u T+PP skupini i 18,0 mjeseci u PP skupini.

Među 334 bolesnika iz ispitivanja BGB-A317-304, 110 (33 %) bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica. Od toga su 74 bolesnika bila u skupini koja je primala tislelizumab i kemoterapiju, a 36 bolesnika bilo je u skupini koja je primala placebo i kemoterapiju. Rezultati djelotvornosti kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica iz završne analize prikazani su u tablici 4, a Kaplan-Meierova krivulja za PFS i OS prikazana je na slikama 3 odnosno 4.

Tablica 4 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-304 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 ≥ 50 %

Mjera ishoda	Tislelizumab + pemetreksed + platina (n = 74)	Pemetreksed + platina (n = 36)
PFS		
Događaji, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratificirani omjer hazarda[a,] (95 % CI)	0,31 (0,18; 0,55)	

OS		
Smrti, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Stratificirani omjer hazarda[a,] (95 % CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Najbolji ukupni odgovor, n (%)[b]		
ORR[b]**, n (%)**	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % CI[c]	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
DoR[b]		
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

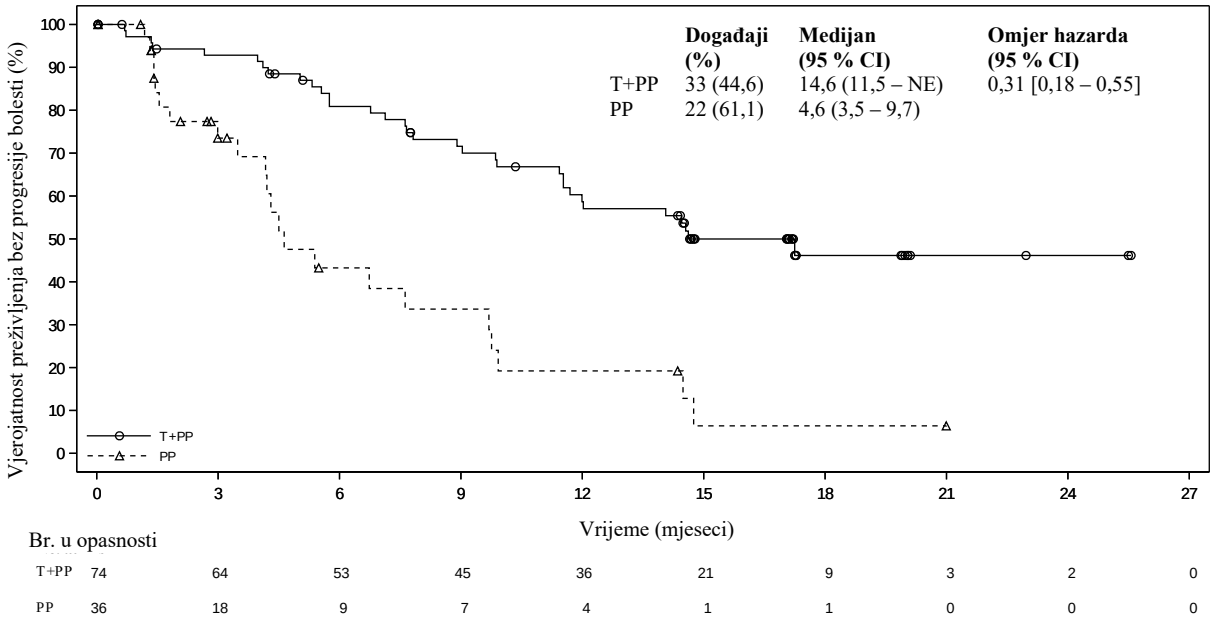
PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje; ORR = stopa objektivnog odgovora; DoR = trajanje odgovora; NE = ne može se procijeniti.
Medijani su procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz 95 % CI-ove procijenjen korištenjem metode Brookmeyera i Crowleya.

[a] Omjer hazarda procijenjen je iz stratificiranog Coxovog modela sa skupinom koja je primala pemetreksed+platinu kao referentnom skupinom i stratificiran prema stadiju bolesti (IIIB naspram IV).

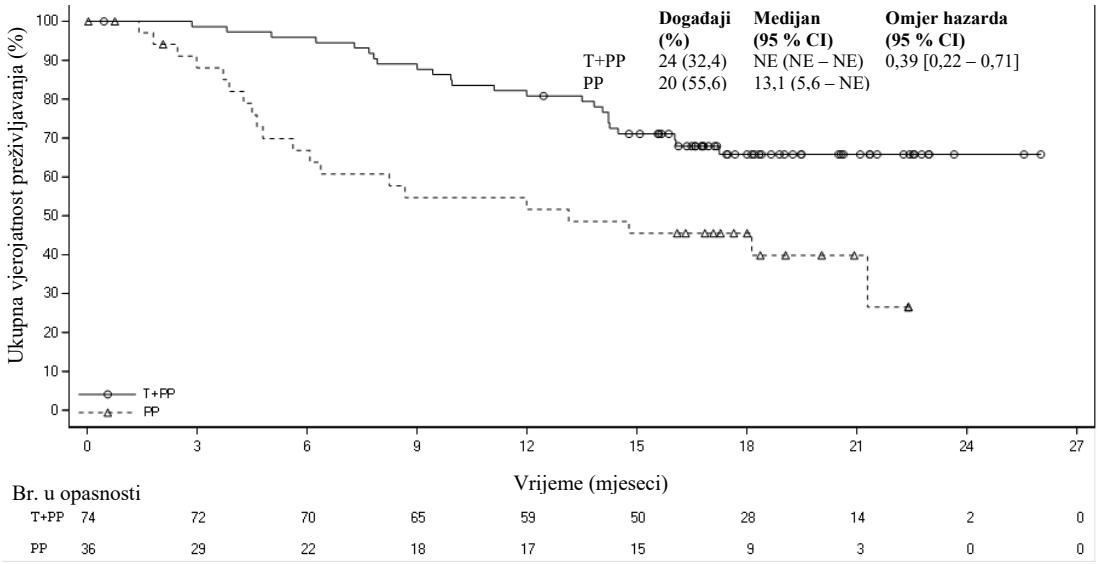
[b] PFS se temeljio na procjeni IRC-a, a ORR/DoR na temelju potvrđenog odgovora IRC-a.

[c] 95 % CI izračunat je pomoću Clopper-Pearsonove metode.

Slika 3 Kaplan-Meierov dijagram PFS-a u ispitivanju BGB A317 304 u bolesnika s PD-L1 ≥ 50 %



Slika 4 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-304 u bolesnika s PD-L1 ≥ 50 %



Prva linija liječenja skvamoznog NSCLC-a: BGB-A317-307
BGB-A317-307 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s paklitakselom plus karboplatinom ili nab-paklitakselom plus karboplatinom naspram djelotvornosti i sigurnosti primjene samo paklitaksela plus karboplatina kao prve linije liječenja za bolesnike koji prethodno nisu primali kemoterapiju, a imaju lokalno uznapredovali skvamozni NSCLC i nisu bili kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine ili imaju metastatski skvamozni NSCLC.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, poznatim EGFR mutacijama ili ALK translokacijama osjetljivima na ciljanu terapiju inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 360 bolesnika bilo randomizirano (1:1:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s paklitakselom u dozi od 175 mg/m^2 i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina T+PC, N = 120), ili tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s nab-paklitakselom u dozi od 100 mg/m^2 i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina T+nPC, N = 119), ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m^2 i karboplatin u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina PC, N = 121).

Liječenje se primjenjivalo u 3-tjednim ciklusima dok bolesnik nije dovršio primjenu 4 do 6 ciklusa kemoterapije ili tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom po odluci ispitivača. Bolesnici u skupinama T+nPC i T+PC primali su tislelizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u skupini PC s progresijom bolesti imali su mogućnost prijeći na monoterapiju tislelizumabom u 3-tjednim ciklusima.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (TC) (< 1 % naspram 1 % do 49 % naspram ≥ 50 %) i stadiju tumora (IIIB naspram IV), određenom prema 7. izdanju Priručnika za određivanje stadija raka Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (AJCC). Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1(SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, zatim svakih 9 tjedana do kraja prve godine, a nakon toga svakih 12 tjedana do progresije bolesti.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 62,0 godine (raspon: od 34 do 74 godine), 35,3 % u dobi od 65 i više godina; 91,7 % muškarci; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini), 23,6 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 76,4 % ECOG funkcionalni status 1; u 33,9 % je dijagnosticiran stadij IIIB a u 66,1 % stadij IV na početku; 16,4 % nikada nisu bili pušači; 38,3 % imalo je PD-L1 TC rezultat < 1 %, 25,3 % PD-L1 TC rezultat ≥ 1 % i ≤ 49 %, a 34,7 % imalo je PD-L1 TC rezultat ≥ 50 %. Obilježja dobi, spola, ECOG funkcionalnog statusa, stadija bolesti, pušačkog statusa, rezultata za PD-L1 TC i prethodnih terapija protiv raka bila su uravnotežena među skupinama.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) koje je procijenio IRC prema kriterijima RECIST v1.1 u ITT analizi podataka, a trebalo ju je ispitivati sekvencijski u skupinama T+PC naspram PC i skupinama T+nPC naspram PC. Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS), stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema procjeni IRC-a i ispitivača.

Ispitivanje je postiglo svoju mjeru primarnog ishoda u interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 6. prosinca 2019.), pokazujući statistički značajna poboljšanja PFS-a uz primjenu tislelizumaba u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom (skupina T+PC) i tislelizumaba u kombinaciji s nab-paklitakselom i karboplatinom (skupina T+nPC) u usporedbi s primjenom samo paklitaksela i karboplatine (skupina PC). Stratificirani omjer hazarda (engl. *hazard ratio,* HR) (skupina T+PC naspram skupine PC) bio je 0,48 (95 % CI: 0,34; 0,69; p < 0,0001). Stratificirani HR (skupina T+nPC naspram skupine PC) bio je 0,45 (95 % CI: 0,32; 0,64; p < 0,0001). Medijan PFS-a bio je 7,6 mjeseci u skupini T+PC, 7,6 mjeseci u skupini T+nPC i 5,4 mjeseca u skupini PC. Medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 8,8 mjeseci u T+PC skupini, 8,8 mjeseci u T+nPC skupini i 8 mjeseci u PC skupini.

Završna analiza (završni datum za prikupljanje podataka 30. rujna 2020.) pokazala je dosljedne rezultate iz interim analize. U završnoj analizi, medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 18,8 mjeseci u T+PC skupini, 18,9 mjeseci u T+nPC skupini i 18,1 mjesec u PC skupini.

Rezultati djelotvornosti iz završne analize prikazani su u tablici 5, na slici 5 i na slici 6.

Tablica 5 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-307

Mjera ishoda	Tislelizumab + paklitaksel + karboplatin (N = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatin (N = 119)	Paklitaksel + karboplatin (N = 121)
PFS			
Događaji, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratificirani omjer hazarda[a] (95 % CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Smrti, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratificirani omjer hazarda (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]			
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

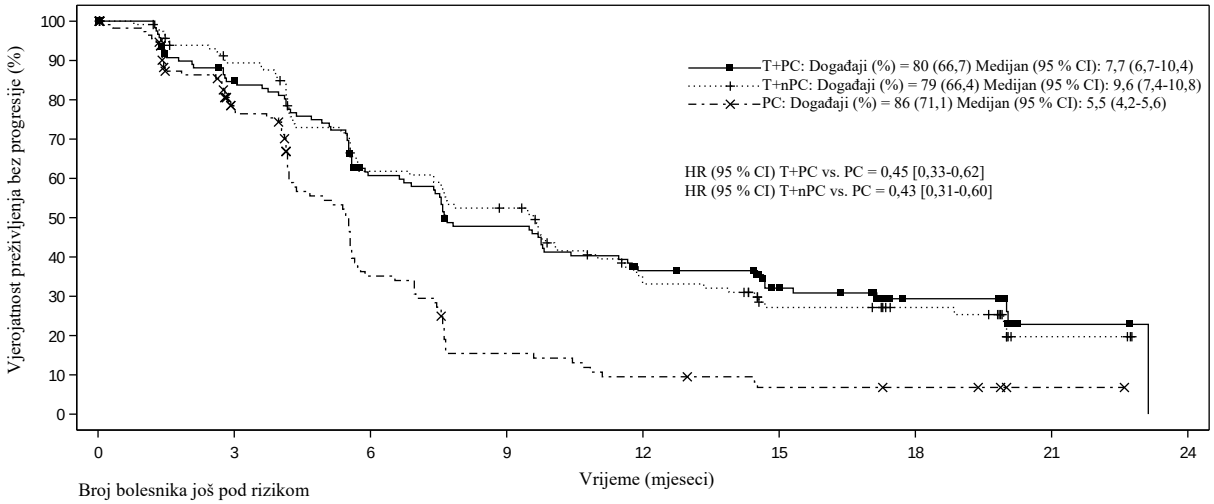
PFS = preživljenje bez progresije bolesti; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje; ORR = stopa objektivnog odgovora; DoR = trajanje odgovora; NE = ne može se procijeniti.

[a] Stratificirano prema stratifikacijskim čimbenicima: stadij bolesti (IIIB naspram IV) i ekspresija PD-L1 u tumorskim stanicama (≥ 50 % TC naspram 1 % do 49 % TC naspram < 1 % TC).

[b] PFS se temeljio na procjeni IRC-a, a ORR/DoR na temelju potvrđenog odgovora IRC-a.

Slika 5 Kaplan-Meierov dijagram PFS-a u ispitivanju BGB-A317-307 prema IRC-u

Skupina T+PC naspram skupine T+nPC naspram skupine PC



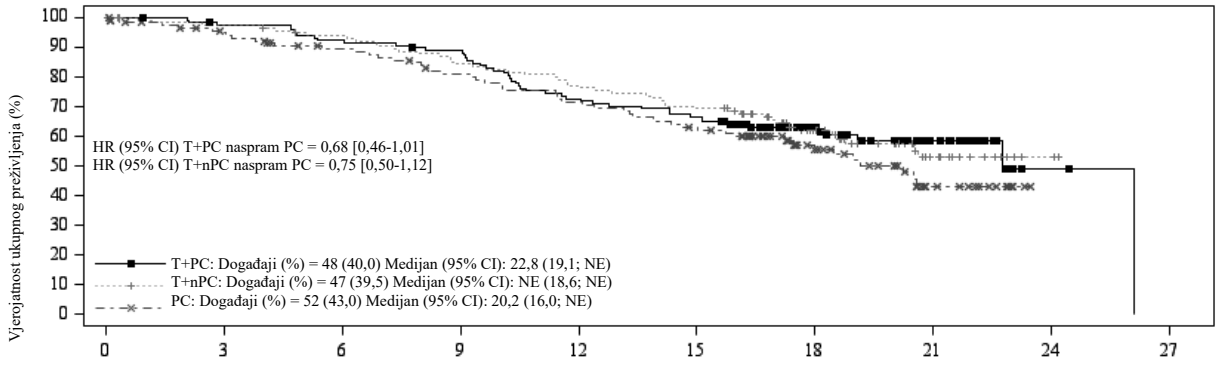
Broj bolesnika još pod rizikom

Vrijeme	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 = interval pouzdanosti; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin.

Slika 6 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-307

Skupina T+PC naspram skupine T+nPC naspram skupine PC



Broj bolesnika još pod rizikom

Vrijeme	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 = Interval pouzdanosti; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin; NE = ne može se procijeniti.

Analize podskupina pokazale su konzistentan učinak liječenja na PFS u svim glavnim demografskim i prognostičkim podskupinama, uključujući ekspresiju PD-L1 < 1 %, 1 do 49 % i ≥ 50 % i stadijima bolesti IIIB i IV:

- za T+PC, s PFS HR od 0,57 (95 % CI, HR = 0,34; 0,94) za PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % CI, HR = 0,21; 0,76) za 1 do 49 % i 0,44 (95 % CI, HR = 0,26; 0,75) za ≥ 50 %

- za T+nPC, s PFS HR od 0,65 (95 % CI, HR = 0,40; 1,06) za PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % CI, HR = 0,22; 0,74) za 1 do 49 % i 0,33 (95% CI, HR = 0,18; 0,59) za ≥ 50 %

Prethodno liječeni NSCLC: BGB-A317-303
BGB-A317-303 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim se ispitivala djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u usporedbi s primjenom docetaksela u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om (skvamoznim ili neskvamoznim), u kojih je došlo do progresije bolesti na prethodnom režimu na bazi platine ili nakon njega.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s poznatom EGFR mutacijom ili izmjenom u redoslijedu baza u genu *ALK*, prethodnim liječenjem PD-(L)1 inhibitorom ili CTLA-4 inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje bilo kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 805 bolesnika bilo randomizirano (2:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna (N = 535) ili u skupinu koja je primala docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 intravenski svaka 3 tjedna (N = 270). Randomizacija je bila stratificirana prema histologiji (skvamozni naspram neskvamoznog), linijama terapije (druga naspram treće linije) i ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (TC) (≥ 25 % naspram < 25 %). Primjena docetaksela i tislelizumaba nastavila se do progresije bolesti, po procjeni ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1, ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1 (SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 9 tjedana tijekom 52 tjedna nakon randomizacije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Status preživljenja praćen je svaka 3 mjeseca nakon prekida ispitivanog liječenja.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 61 godina (raspon: od 28 do 88 godina), 32,4 % u dobi od 65 i više godina, 3,2 % u dobi od 75 i više godina; 77,3 % muškarci; 17,0 % bijelci i 79,9 % Azijati; 20,6 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 79,4 % ECOG funkcionalni status 1; 85,5 % s metastatskom bolešću; 30,3 % nikada nisu bili pušači; 46,0 % sa skvamoznom i 54,0 % neskvamoznom histologijom; 65,8 % s divljim tipom i 34 % s nepoznatim EGFR statusom; 46,1 % s divljim tipom i 53,9 % s nepoznatim ALK statusom; 7,1 % s prethodno liječenim metastazama u mozgu.

57,0 % bolesnika imalo je PD-L1 TC rezultat < 25 %, a 42,5 % je imalo PD-L1 TC rezultat ≥ 25 %. Svi su bolesnici prehodno primili dvojnu terapiju na bazi platine: 84,7 % bolesnika je primilo jednu prethodnu terapiju, 15,3 % je primilo dvije prethodne terapije.

Dvije mjere primarnog ishoda za djelotvornost bile su OS u skupu podataka za analizu ITT populacije i populacije s PD-L1 TC rezultatom ≥ 25 %. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS, ORR i DoR prema procjeni ispitivača.

Ispitivanje BGB-A317-303 postiglo je obje mjere primarnog ishoda, OS u skupu podataka za analizu ITT populacije i populacije s PD-L1 ≥ 25 %. U unaprijed određenoj interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 10. kolovoza 2020.), u ITT populaciji opaženo je statistički značajno poboljšanje OS-a. Rezultati su išli u prilog skupine koja je primala tislelizumab (HR = 0,64; 95 % CI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Medijan OS-a bio je 17,2 mjeseca za skupinu koja je primala tislelizumab i 11,9 mjeseci za skupinu koja je primala docetaksel. Medijan razdoblja praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 19,5 mjeseci u skupini koja je primala tislelizumab i 17,0 mjeseci u skupini koja je primala docetaksel. U završnoj analizi (završni datum za prikupljanje podataka 15. srpnja 2021.), opaženo je statistički značajno poboljšanje OS-a u skupu podataka za analizu populacije s PD-L1 ≥ 25 % u korist skupine koja je primala tislelizumab (stratificirani HR = 0,53; 95 % CI: 0,41; 0,70; p < 0,0001) s medijanom OS-a od 19,3 mjeseca za skupinu koja je primala tislelizumab i 11,5 mjeseci za skupinu koja je primala docetaksel. Medijan razdoblja praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji u završnoj analizi je bio 31,1 mjesec u skupini koja je primala tislelizumab i 27,9 mjeseci u skupini koja je primala docetaksel.

Završna analiza (završni datum za prikupljanje podataka 15. srpnja 2021.) pokazala je konzistentne rezultate djelotvornosti u ITT populaciji u usporedbi s interim analizom.

U tablici 6 i na slici 7 sažeto su prikazani rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BGB-A317-303 (skup podataka za analizu ITT populacije) iz završne analize.

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-303

Mjera ishoda	Tislelizumab (N = 535)	Docetaksel (N = 270)
OS		
Smrti, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Omjer hazarda (95 % CI)[a, b]	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Događaji, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Omjer hazarda[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]		
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

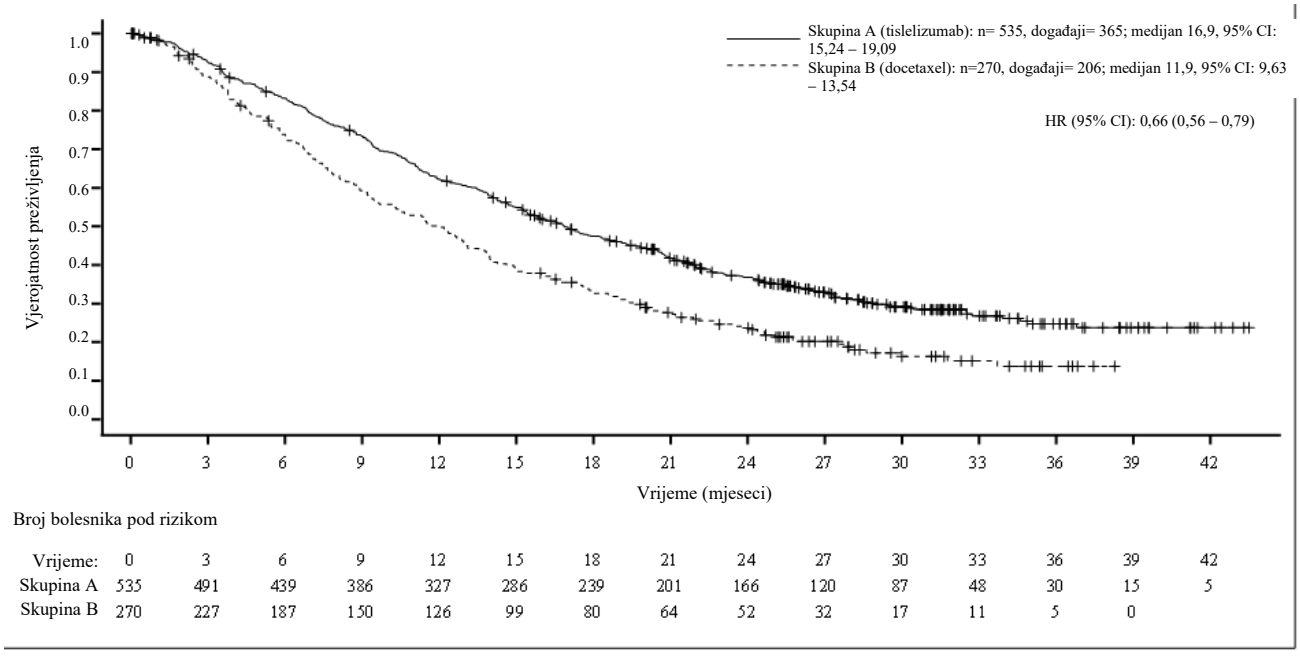
OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; ORR = stopa objektivnog odgovora; DoR = trajanje odgovora.
Medijani su bili procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz 95 % CI procijenjen korištenjem metode Brookmeyera i Crowleya.

[a] Omjer hazarda procijenjen je iz stratificiranog Coxovog modela uz skupinu koja je primala docetaksel kao referentnu skupinu.

[b] Stratificirano prema stratifikacijskim čimbenicima: histologija (skvamozni naspram neskvamoznog), linije terapije (druga naspram treće) i PD-L1 ekspresija u tumorskim stanicama (≥ 25 % PD-L1 naspram < 25 % PD-L1).

[c] Potvrdio ispitivač.

Slika 7 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-303 (ITT skup podataka za analizu)



Unaprijed određene analize podskupina pokazale su konzistentan učinak liječenja na OS u korist tislelizumaba u svim glavnim demografskim i prognostičkim podskupinama.

U tablici 7 sažeto su prikazani rezultati djelotvornosti za OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) u unaprijed određenim analizama podskupina.

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti za OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) u ispitivanju BGB-A317-303

	Tislelizumab skupina	**Docetaksel skupina**
	N = 535	**N = 270**
Ekspresija PD L1 u tumorskim stanicama < 25 %, n	307	152
Događaji, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medijan OS (mjeseci) (95 % CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Omjer hazarda [a] (95 % CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
Ekspresija PD L1 u tumorskim stanicama ≥ 25 %, n	227	115
Događaji, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medijan OS (mjeseci) (95 % CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Omjer hazarda [a] (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	

[a] Omjer hazarda i njegov 95 % CI procijenjeni su iz nestratificiranog Coxovog modela.

<u>*Rak pluća malih stanica*</u>

Prva linija liječenja SCLC-a u ekstenzivnom stadiju: BGB-A317-312
BGB-A317-312 je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti tislelizumaba u kombinaciji s cisplatinom ili karboplatinom plus etopozidom naspram placeba u kombinaciji s cisplatinom ili karboplatinom plus etopozidom kao prve linije liječenja za bolesnike s rakom pluća malih stanica u ekstenzivnom stadiju (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Ispitivanje je uključivalo bolesnike s histološki ili citološki potvrđenom dijagnozom ES-SCLC-a koji nisu primili nikakvo prethodno sistemsko liječenje za ES-SCLC i ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1.

Ukupno je randomizirano 457 bolesnika (1:1) koji su primali:
- Skupina tislelizumab + kemoterapija: tislelizumab 200 mg plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min ili cisplatin 75 mg/m^2 1. dana i etopozid 100 mg/m^2 intravenski 1., 2. i 3. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tijekom najviše 4 ciklusa.
- Skupina placebo + kemoterapija: placebo plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min ili cisplatin 75 mg/m^2 1. dana i etopozid 100 mg/m^2 intravenski 1., 2. i 3. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tijekom najviše 4 ciklusa.

Odabir kemoterapije na bazi platine (cisplatin ili karboplatin) bio je prema procjeni ispitivača. Tislelizumab 200 mg monoterapija ili placebo nastavljalo se svaka 3 tjedna do progresije bolesti, gubitka kliničke koristi ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija je bila stratificirana prema ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1), kemoterapiji koju je odabrao ispitivač (karboplatin naspram cisplatina) i metastazama u mozgu (da naspram ne).

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (OS) u analizi populacije predviđene za liječenje. Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) koje je procijenio ispitivač, stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema RECIST v1.1.

Demografska i početna obilježja bila su općenito uravnotežena između 2 skupine liječenja. Početna obilježja svih 457 randomiziranih bolesnika bila su: medijan dobi 62 godine (raspon: 31 do 78 godina); 37,2 % u dobi od ≥ 65 godina; 81,4 % muškaraca; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini), 84,9 % s ECOG funkcionalnim statusom 1; 1,1 % je imalo metastaze u mozgu; 79 % je primilo

karboplatin po izboru istraživača; 62,6 % bili su trenutni pušači; a 89,3 % imalo je stadij IV bolesti definiran 7. izdanjem AJCC-a.

U vrijeme unaprijed definirane završne analize (završni datum za prikupljanje podataka 19. travnja 2023.), ispitivanje BGB-A317-312 pokazalo je statistički značajno poboljšanje OS-a za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala tislelizumab plus kemoterapiju u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus kemoterapiju. Stratificirani HR bio je 0,75 (95 % CI: 0,61; 0,93; jednostrana p-vrijednost od 0,004), s medijanom OS-a od 15,5 mjeseci u skupini koja je primala tislelizumab plus kemoterapiju u usporedbi s 13,5 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju.

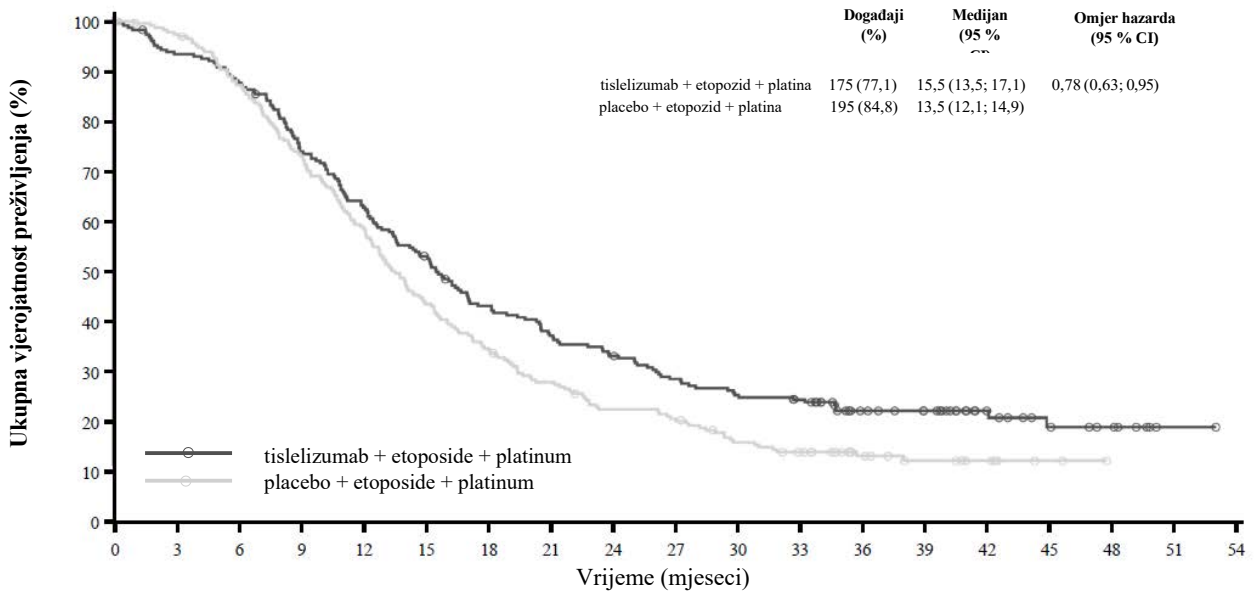
Opisna ažurirana analiza (završni datum za prikupljanje podataka 29. prosinca 2023.) pokazala je rezultate djelotvornosti dosljedne sa završnom analizom. Medijan vremena praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 39,8 mjeseci (95 % CI: 36,2 do 41,4 mjeseca) u skupini koja je primala tislelizumab plus kemoterapiju i 36,4 mjeseca (95 % CI: 35,0 do 40,9 mjeseci) u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju.
Rezultati ažurirane analize djelotvornosti prikazani su u tablici 8 i na slici 8. Podaci za bolesnike s metastazama u mozgu previše su ograničeni da bi se donosili zaključci o ovoj populaciji.

Tablica 8 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-312 – Ažurirana analiza

	Tislelizumab + kemoterapija (N = 227)	**Placebo + kemoterapija (N = 230)**
Ukupno preživljenje		
Smrti, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)[a]	15,5 (13,5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Stratificirani omjer hazarda (95 % CI)[b]	0,78 (0,63; 0,95)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)[a]	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Stratificirani omjer hazarda (95 % CI)[b]	0,65 (0.53; 0,80)	
Stopa objektivnog odgovora[c], (%) (95 % CI)[d]	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci)[c] (95 % CI)[a]	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

[a] Medijan je procijenjen primjenom Kaplan-Meierove metode s 95 % CI-ova procijenjenih primjenom metode Brookmeyera i Crowleya s log-log transformacijom.
[b] Omjer hazarda i 95 % CI procijenjeni su korištenjem Cox regresijskog modela stratificiranog prema ECOG funkcionalnom statusu (1 nasuprot 0) i platini (karboplatin nasuprot cisplatinu) s placebom + kemoterapijom kao referentnom skupinom.
[c] Objektivni odgovori potvrđeni su prema RECIST v1.1.
[d] 95 % CI procijenjen je primjenom Clopper-Pearsonove metode.

Slika 8 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-312



Broj bolesnika pod rizikom:

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

<u>*Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja (G/GEJ)*</u>

Prva linija liječenja G/GEJ adenokarcinoma: BGB-A317-305

BGB-A317-305 je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine i fluoropirimidina naspram placeba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine i fluoropirimidina kao prve linije liječenja u bolesnika s lokalno uznapredovalim neoperabilnim ili metastatskim G/GEJ adenokarcinomom.

Ispitivanje je uključivalo samo bolesnike s histološki potvrđenim adenokarcinomom koji nisu prethodno primali sistematsku terapiju za uznapredovalu bolest. Bolesnici su mogli primiti prethodnu neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju pod uvjetom da je završena i da nisu doživjeli recidiv ili progresiju bolesti najmanje 6 mjeseci.

Bolesnici su uključeni bez obzira na razinu tumorske ekspresije PD-L1, koja je procijenjena prospektivno u centralnom laboratoriju na temelju rezultata pozitivnosti tumorske površine (TAP), definiranog kao ukupni postotak tumorske površine (tumor i bilo koja dezmoplastična stroma) prekriven tumorskim stanicama s PD-L1 membranskim bojenjem bilo kojeg intenziteta i imunološkim stanicama povezanim s tumorom s PD-L1 bojenjem bilo kojeg intenziteta, prema vizualnoj procjeni patologa korištenjem Ventana PD-L1 (SP263) testa.

Ispitivanje je isključivalo bolesnike koji su imali rak skvamoznih stanica ili nediferencirni ili G/GEJ rak drugog histološkog tipa, kao i bolesnike za koje se znalo da imaju HER-2 pozitivne tumore.

Randomizacija je stratificirana prema geografskoj regiji (Kina [uključujući Tajvan] naspram Japana i Južne Koreje naspram ostatka svijeta [engl. *rest of world*, ROW, uključujući SAD i Europu]), ekspresiji PD-L1, (PD-L1 TAP rezultat ≥5 % naspram PD-L1 TAP rezultata <5 %), prisutnosti peritonejskih metastaza (da naspram ne) i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru (engl. *investigator choice of chemotherapy,* ICC) (oksaliplatin plus kapecitabin naspram cisplatina plus 5-FU).

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg ili placebo svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine i fluoropirimidina, u ciklusu od 21 dana. Tislelizumab (ili placebo) primjenjivan je do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Nakon 24 mjeseca liječenja primjena ispitivane terapije mogla se nastaviti dulje od dvije godine ako je ispitivač smatrao da je to u najboljem bolesnikovom interesu na temelju procjena kliničke koristi i potencijalnih rizika.

Kemoterapija se sastojala od:

- oksaliplatina od 130 mg/m² i.v. 1. dana i kapecitabina 1000 mg/m^2 peroralno dva puta dnevno tijekom 14 uzastopnih dana, ponavljano svaka 3 tjedna. Oksaliplatin je primjenjivan tijekom najviše 6 ciklusa, a kapecitabin je primjenjivan kao terapija održavanja prema odluci ispitivača do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

ili

- cisplatina od 80 mg/m^2 i.v. 1. dana i 5-FU od 800 mg/m^2/dan kontinuiranom i.v. infuzijom tijekom 24 sata 1. i 5. dana, ponavljano svaka 3 tjedna. Cisplatin i 5-FU primjenjivani su tijekom najviše 6 ciklusa.

Mjere primarnog ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (OS) u PD-L1 pozitivnom skupu za analizu (PD-L1 TAP rezultat ≥5 %) i skupu za analizu bolesnika predviđenih za liječenje (svi randomizirani bolesnici). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS), stopa objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema procjeni ispitivača prema RECIST v1.1 i kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL).

Procjena tumora provođena je približno svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana, a nakon toga približno svakih 9 tjedana.

Ukupno 997 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala tislelizumab + kemoterapiju (n = 501) ili u skupinu koja je primala placebo + kemoterapiju (n = 496). Od 997 bolesnika, 546 (54,8 %) je imalo PD-L1 TAP rezultat ≥5 % (tislelizumab + kemoterapija: n = 274; placebo + kemoterapija: n = 272), 931 bolesnik (93,4 %) je primio oksaliplatin + kapecitabin (tislelizumab + kemoterapija: n = 466; placebo + kemoterapija (n = 465).

U bolesnika čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 s TAP rezultatom ≥ 5 %, početne obilježja za ispitivanu populaciju bile su sljedeća: medijan dobi od 62 godine (raspon: od 23 do 84 godine), 39,2 % u dobi od 65 i više godina; 72,2 % muškarci; 23,1 % bijelci, a 73,8 % Azijati; 33,7 % s ECOG funkcionalnim statusom 0, a 66,3 % s ECOG funkcionalnim statusom 1. U ukupno 79,9 % bolesnika lokacija primarnog tumora bila je trbuh; 98,5 % bolesnika imalo je metastatsku bolest na početku ispitivanja; 43,6 % bolesnika imalo je metastaze na jetri, a 39,7 % peritonejske metastaze.

U unaprijed određenoj interim analizi, ispitivanje BGB-A317-305 pokazalo je statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala tislelizumab + kemoterapiju u usporedbi s skupinom koja je primala placebo + kemoterapiju u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥5 %. Stratificirani HR bio je 0,74 (95 % CI: 0,59 do 0,94; jednostrana p-vrijednost od 0,0056), s medijanom OS-a od 17,2 mjeseca u skupini koja je primala tislelizumab + kemoterapiju u usporedbi s 12,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo + kemoterapiju. Ispitivanje je također pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 %. Stratificirani HR bio je 0,67 (95 % CI: od 0,55 do 0,83; jednostrana p-vrijednost od < 0,0001), s medijanom PFS-a od 7,2 za tislelizumab + kemoterapiju u usporedbi s 5,9 mjeseci za placebo + kemoterapiju.

U unaprijed predviđenoj konačnoj analizi ispitivanje BGB-A317-305 pokazalo je statistički značajno poboljšanje u svih randomiziranih bolesnika. Stratificirani HR bio je 0,80 (95 % CI: 0,70 do 0,92; jednostrana p-vrijednost od 0,0011), s medijanom OS-a od 15,0 mjeseca u skupini koja je primala tislelizumab + kemoterapiju u usporedbi s 12,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo + kemoterapiju. Ažurirani rezultati OS-a u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % bili su dosljedni s rezultatima iz primarne analize.
Rezultati za djelotvornost u završnoj analizi za bolesnike s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % prikazani su u tablici 9 i na slici 9.

Tablica 9 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-305 u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % (završna analiza)

	Tislelizumab + kemoterapija (n = 274)	Placebo + kemoterapija (n = 272)
	Bolesnici s PD-L1 rezultatom ≥ 5 %	
Medijan praćenja u ispitivanju (mjeseci)[a]	32,5	32,2
OS		
Smrt, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Medijan[b] (mjeseci) (95 % CI)	16,4 (13,6; 19,1)	12,8 (12,0; 14,5)
Omjer hazarda[c] (95 % CI)	0,71 (0,58; 0,86)	
p-vrijednost[c,d]	0,0003[e]	
PFS		
Progresija bolesti ili smrt, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Medijan[b] (mjeseci) (95 % CI)	7,2 (5,8; 8,4)	5,9 (5,6; 7,0)
Omjer hazarda[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 = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; ORR = stopa objektivnog odgovora.

[a] Medijan vremena praćenja procijenjen je prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodi.

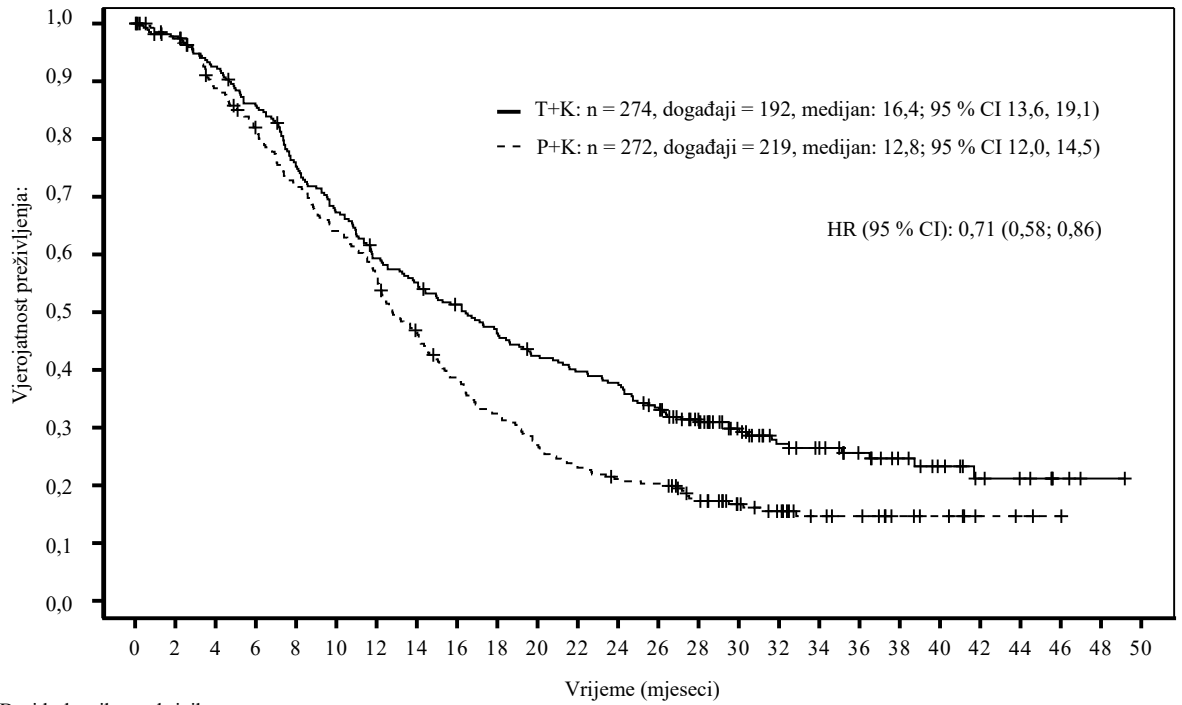
[b] Medijani su procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz 95 % CI procijenjen korištenjem metode Brookmeyera i Crowleya.

[c] Stratificirano prema regijama (istočna Azija naspram SAD-a, Europe) i peritonejskim metastazama.

[d] Jednostrana p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa.

[e] Nominana p-vrijednost.

Slika 9 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-305 u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % (završna analiza)



Broj bolesnika pod rizikom

Vrijeme	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+K	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+K	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+K = tislelizumab + kemoterapija; P+K = placebo + kemoterapija

I log-rank i Coxov regresijski model bili su stratificirani prema regijama (istočna Azija naspram SAD-a, Europe)

i prisutnosti peritonejskih metastaza.

Rak pločastih stanica jednjaka (OSCC)
Prva linija liječenja OSCC-a: BGB-A317-306
BGB-A317-306 je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, globalno ispitivanje faze III za usporedbu djelotvornosti tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine naspram placeba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine u bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim rekurentnim ili metastatskim OSCC-om.

Ispitivanje je uključilo bolesnike koji nisu bili podložni kemoradijaciji ili operaciji s kurativnom namjerom. Bolesnici su uključeni bez obzira na razinu tumorske ekspresije PD-L1. Gdje je bilo dostupno, uzeti arhivski/svježi uzorci tumorskog tkiva retrospektivno su testirani na status ekspresije PD-L1. Ekspresija PD-L1 procijenjena je korištenjem rezultata pozitivnosti tumorske površine (TAP), definiranog kao ukupni postotak tumorske površine (tumor i bilo koja dezmoplastična stroma) prekriven tumorskim stanicama s PD-L1 membranskim bojenjem bilo kojeg intenziteta i imunološkim stanicama povezanim s tumorom s PD-L1 bojenjem bilo kojeg intenziteta, prema vizualnoj procjeni korištenjem VENTANA PD-L1 (SP263) testa.

Isključeni su bolesnici koji su prethodno primali sustavnu terapiju za uznapredovalu ili metastatsku bolest. Bio je potreban interval bez liječenja od najmanje 6 mjeseci ako je bolesnik prethodno primio neoadjuvantnu/adjuvantnu terapiju kemoterapijom na bazi platine.

Ispitivanje je isključilo bolesnike koji su imali dokaze o fistuli ili potpunoj opstrukciji jednjaka koji nisu bili podložni liječenju.

Randomizacija je stratificirana prema geografskoj regiji (Azija [isključujući Japan] naspram Japana naspram ostatka svijeta [engl. *rest of world,* ROW]), prethodnoj definitivnoj terapiji (da naspram ne) i kemoterapiji po izboru ispitivača (engl. *investigator choice of chemotherapy,* ICC; platina s fluoropirimidinom ili platina s paklitakselom).

Bolesnici su randomizirani (1:1) da primaju ili tislelizumab od 200 mg ili placebo svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom po izboru istraživača (ICC) u ciklusu od 21 dana. Dupli režim kemoterapije sastojao se od:
- platine (cisplatin [60 do 80 mg/m^2 i.v. 1. dana] ili oksaliplatin [130 mg/m^2 i.v. 1. dana]) i fluoropirimidin (5-FU [750 do 800 mg/m^2 i.v. od 1. do 5. dana] ili kapecitabin [1000 mg/m^2 peroralno dva puta dnevno od 1. do 14. dana]), ili
- platine (cisplatin [60 do 80 mg/m^2 i.v. 1. ili 2. dana] ili oksaliplatin [130 mg/m^2 i.v. 1. ili 2. dana]) i paklitaksel (175 mg/m^2 i.v. 1. dana).

Bolesnici su liječeni tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom ili placebom u kombinaciji s kemoterapijom do progresije bolesti, prema procjeni ispitivača prema RECIST verziji 1.1 ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Nakon 24 mjeseca liječenja, ispitivana terapija mogla se nastaviti dulje od dvije godine ako je ispitivač smatrao da je to u najboljem interesu bolesnika na temelju procjene kliničke koristi i potencijalnih rizika.

Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana, a nakon toga svakih 9 tjedana.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (OS) u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS), stopa objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema procjeni ispitivača prema RECIST v1.1, OS u PD-L1 pozitivnoj (PD-L1 TAP rezultat ≥ 10 %) podskupini i kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL).

Ukupno 649 bolesnika randomizirano je za primanje tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom (N = 326) ili placebo u kombinaciji s kemoterapijom (N = 323). Od 649 bolesnika, 290 (44,7 %)

bolesnika primalo je platinu + fluoropirimidin, 358 bolesnika imalo je PD-L1 TAP rezultat ≥ 5 %, 184 bolesnika imalo je PD-L1 TAP rezultat < 5 %, a 107 bolesnika imalo je nepoznat PD-L1 status.

U bolesnika čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 s TAP rezultatom ≥ 5 %, početna obilježja bila su: medijan dobi 63,0 godine (raspon: 40 do 84 godine), 44,7 % u dobi od 65 ili više godina; 84,9 % muškarci; 20,9 % bijelci i 78,2 % Azijati. 87,7 % imalo je metastatsku bolest na početku ispitivanja, a 12,3 % imalo je lokalno uznapredovalu bolest. Svi bolesnici imali su histološki potvrđen karcinom pločastih stanica. Početni ECOG funkcionalni status bio je 0 (29,9 %) ili 1 (70,1 %).

Zaključno s datumom završetka prikupljanja podataka za interim analizu (28. veljače 2022.), ispitivanje BGB-A317-306 pokazalo je statistički značajno poboljšanje OS-a za sve randomizirane bolesnike. Stratificirani HR bio je 0,66 (95 % CI; 0,54 – 0,80, jednostrana p-vrijednost < 0,0001), s medijanom OS-a od 17,2 mjeseca za skupinu koja je primala tislelizumab s kemoterapijom u odnosu na 10,6 mjeseci za skupinu koja je primala placebo s kemoterapijom.

Ažurirana analiza (do 3 godine praćenja; datum završetka prikupljanja podataka 24. studenoga 2023.) pokazala je rezultate djelotvornosti koji su dosljedni s interim analizom. Medijan vremena praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meier metodologiji bio je 44,2 mjeseca u skupini koja je primala tislelizumab u kombinaciji s kemoterapijom i 43,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo u kombinaciji s kemoterapijom.

Rezultati djelotvornosti za bolesnike s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 %, nakon 3-godišnjeg praćenja prikazani su u tablici 10 i slici 10.

Tablica 10 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-306 u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % - 3-godišnje praćenje (završetak prikupljanja podataka 24. studenoga 2023.)

Mjera ishoda	**Tislelizumab + kemoterapija (n = 172)**	**Placebo + kemoterapija (n = 186)**
OS		
Smrti, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	19,1 (16,1; 24,1)	10,0 (8,6; 11,9)
HR (95 % CI)[a]	0,62 (0,49; 0,79)	
p-vrijednost[b]	< 0,0001	
PFS		
Događaji, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	8,2 (7,0; 9,8)	5.5 (4,3; 6,4)
HR (95 % CI)[a]	0,50 (0,39; 0,65)	
p-vrijednost[b]	< 0,0001	
ORR, % (95 % CI)[c]	64,0 (56,3; 71,1)	36,0 (29,1; 43,4)

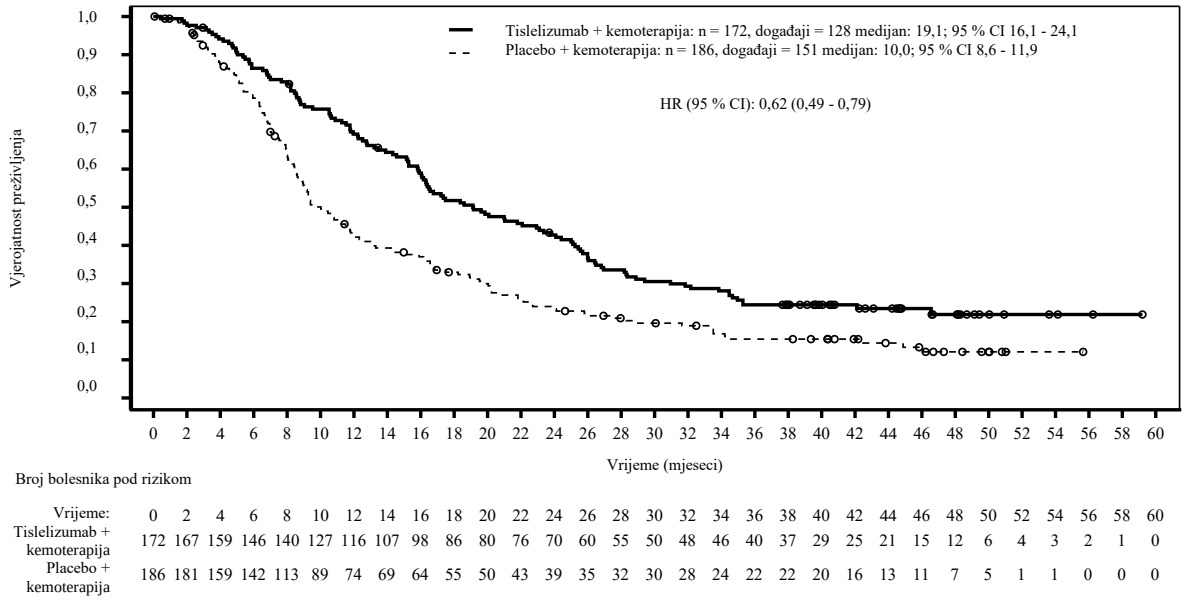
OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; ORR = stopa objektivnog odgovora

[a] Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela.

[b] Jednostrana nominalna p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa.

[c] Egzaktni Clopper-Person [*sic:* Pearson]-dvostrani interval pouzdanosti.

Slika 10 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-306 u bolesnika s PD-L1 TAP rezultatom ≥ 5 % - 3-godišnje praćenje (završetak prikupljanja podataka 24. studenoga 2023.



Broj bolesnika pod rizikom

Vrijeme:	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	56	58	60
Tislelizumab + kemoterapija	172	167	159	146	140	127	116	107	98	86	80	76	70	60	55	50	48	46	40	37	29	25	21	15	12	6	4	3	2	1	0
Placebo + kemoterapija	186	181	159	142	113	89	74	69	64	55	50	43	39	35	32	30	28	24	22	22	20	16	13	11	7	5	1	1	0	0	0

Omjer hazarda temeljio se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu.

Prethodno liječeni OSCC: BGB-A317-302
BGB-A317-302 je bilo randomizirano, kontrolirano, otvoreno, globalno ispitivanje faze III za uspoređivanje djelotvornosti tislelizumaba naspram kemoterapije u bolesnika s neoperabilnim, rekurentnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim OSCC-om čija je bolest napredovala na prethodnoj sistemskoj terapiji ili nakon nje. Bolesnici su bili uključeni bez obzira na razinu ekspresije PD-L1 u njihovom tumoru. Ako su bili dostupni, uzorci arhivskog/svježe uzetog tumorskog tkiva retrospektivno su testirani na ekspresiju PD-L1. Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju s pomoću testa Ventana PD-L1 (SP263), kojim je utvrđeno bojanje PD-L1 na tumorskim stanicama i imunološkim stanicama povezanim s tumorom.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici koji su se prethodno liječili anti-PD-1/PD-L1 inhibitorom i koji su imali tumorsku invaziju u organe smještene u blizini mjesta bolesti u jednjaku (npr. aorta ili dišni sustav).

Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji (Azija [isključujući Japan] naspram Japana naspram SAD-a/EU-a), ECOG funkcionalnom statusu (0 naspram 1) i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru (engl. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) (paklitaksel naspram docetaksela naspram irinotekana). ICC je odredio ispitivač prije randomizacije.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili u skupinu koja je primala kemoterapiju po ispitivačevom odabiru (ICC), odabranu među sljedećim, sve primijenjeno intravenski:

- paklitaksel u dozi od 135 do 175 mg/m² 1. dana, primijenjen svaka 3 tjedna (također u dozama od 80 do 100 mg/m^2 na tjednom rasporedu prema lokalnim i/ili nacionalnim smjernicama za standardno liječenje), ili
- docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 1. dana, primijenjen svaka 3 tjedna, ili
- irinotekan u dozi od 125 mg/m^2 1. i 8. dana, primijenjen svaka 3 tjedna.

Bolesnici su se liječili lijekom Tevimbra ili jednim od ICC-a do progresije bolesti prema procjeni ispitivača sukladno kriterijima RECIST verzija 1.1 ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Tumor se procjenjivao svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, a nakon toga svakih 9 tjedana.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (OS) u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost bile su OS u skupu podataka za analizu s pozitivnim PD-L1 (PD-L1 rezultat u vidu vizualno procijenjenog kombiniranog pozitivnog rezultata, sada poznat kao rezultat pozitivnosti tumorske površine (engl. *Tumour Area Positivity* [TAP]) PD-L1 rezultat ≥ 10 %), stopa objektivnog odgovora (ORR), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i trajanje odgovora (DoR), koje procjenjuje ispitivač prema kriterijima RECIST v1.1.

Ukupno je 512 bolesnika bilo uključeno i randomizirano na tislelizumab (N = 256) ili ICC (N = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] ili irinotekan [n = 118]). Od 512 bolesnika, 142 (27,7 %) je imalo rezultat za PD-L1 ≥ 10 %, 222 (43,4 %) je imalo rezultat za PD-L1 < 10 %, a 148 (28,9 %) je imalo nepoznati početni PD-L1 status.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 63 godine (raspon: od 35 do 86 godina), 39,5 % u dobi od 65 i više godina; 84 % muškarci; 19 % bijelci i 80 % Azijati; 25 % imalo je ECOG funkcionalni status 0 a 75 % ECOG funkcionalni status 1. Devedeset i pet posto ispitivane populacije imalo je metastatsku bolest kod uključivanja u ispitivanje. Svi su bolesnici primili barem jednu prethodnu kemoterapiju protiv raka, a radilo se o kombiniranoj kemoterapiji na bazi platine kod 97 % bolesnika.

U vrijeme unaprijed određene završne analize, ispitivanje BGB-A317-302 je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a za bolesnike randomizirane u skupinu na tislelizumabu u usporedbi sa skupinom na ICC-u. Stratificirani HR je bio 0,70 (95 % CI: 0,57; 0,85; jednostrana p-vrijednost od 0,0001), s medijanom OS-a od 8,6 mjeseci (95 % CI: 7,5; 10,4) u skupini koja je primala tislelizumab u usporedbi sa 6,3 mjeseca (95 % CI: 5,3; 7,0) u skupini koja je primala ICC. Medijan razdoblja praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji je bio 20,8 mjeseci u tislelizumab skupini i 21,1 mjesec u ICC skupini.

Ažurirana analiza s dodatnim razdobljem praćenja od 24 mjeseca nakon unaprijed određene završne analize pokazala je konzistentne rezultate djelotvornosti u usporedbi sa završnom analizom. Medijan razdoblja praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 44,7 mjeseci u skupini koja je primala tislelizumab i 44,0 mjeseci u skupini koja je primala ICC.

Rezultati djelotvornosti ažurirane analize prikazani su u tablici 11 i na slici 11.

Tablica 11 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-302 – ažurirana analiza

Mjera ishoda	**Tevimbra (N = 256)**	**Kemoterapija (N = 256)**
OS		
Smrti, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Medijan (mjeseci)[a] (95 % CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Omjer hazarda (95 % CI)[b]	0,71 (0,59; 0,86)	
p-vrijednost[c]	p = 0,0002	
PFS prema procjeni ispitivača[d]		
Progresija bolesti ili smrt, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,82 (0,67; 1,01)	
ORR uz potvrdu ispitivača[d]		
ORR (%) (95 % CI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
Medijan trajanja odgovora uz ispitivačevu potvrdu (mjeseci) (95 % CI)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)

OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; ORR = stopa objektivnog odgovora;

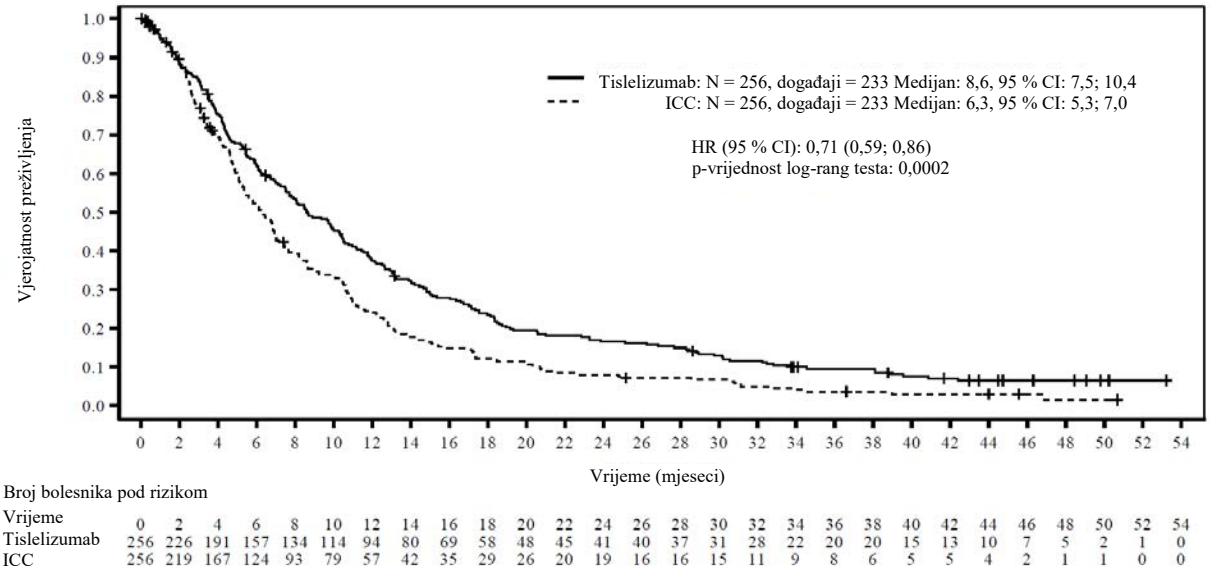
[a] Procijenjeno koristeći Kaplan-Meierovu metodu.

[b] Na temelju Coxovog regresijskog modela uključujući liječenje kao kovarijantu i stratificirano prema početnom ECOG funkcionalnom statusu i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru.

[c] Nominalna jednostrana p-vrijednost na temelju log-rang testa stratificiranom prema ECOG funkcionalnom statusu i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru.

[d] Na temelju *ad hoc* analize.

Slika 11 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-302 (ITT skup podataka za analizu) – ažurirana analiza



Broj bolesnika pod rizikom

Vrijeme	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 jednostrana p-vrijednost temelji se na log-rank testu stratificiranom prema ECOG funkcionalnom statusu i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru.

Djelotvornost i PD-L1 podskupine (ažurirana analiza):
U ažuriranoj analizi OS-a u PD-L1 pozitivnoj podskupini (PD-L1 ≥ 10 %), stratificirani HR za OS je bio 0,54 (95 % CI: od 0,36 do 0,79). Medijan preživljenja je bio 10,2 mjeseca (95 % CI: od 8,5 do 14,5 mjeseci) za skupinu na tislelizumabu i 5,1 mjesec (95 % CI: od 3,8 do 8,2 mjeseca) za skupinu na ICC-u.

U PD-L1 negativnoj podskupini (PD-L1 < 10 %), stratificirani HR za OS je bio 0,86 (95 % CI: od 0,65 do 1,14), uz medijan ukupnog preživljenja od 7,5 mjeseci (95 % CI: od 5,5 do 8,9 mjeseci) za skupinu na tislelizumabu i 5,8 mjeseci (95 % CI: od 4,8 do 6,9 mjeseci) za skupinu na ICC-u.

Nazofaringealni karcinom (NFK)
Prva linija liječenja rekurentnog ili metastatskog NFK-a: BGB-A317-309
BGB-A317-309 je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III za usporedbu djelotvornosti i sigurnosti tislelizumaba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom naspram placeba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom kao prve linije liječenja u bolesnika s rekurentnim ili metastatskim NFK-om.

Bolesnici prethodno nisu bili liječeni za rekurentni ili metastatski NFK. Bio je potreban interval bez liječenja od najmanje 6 mjeseci ako je bolesnik prethodno primio neoadjuvantnu kemoterapiju, adjuvantnu kemoterapiju, radioterapiju ili kemoradioterapiju s kurativnom namjerom za nemetastatsku bolest. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s lokalnim recidivom pogodnim za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje i bolesnici koji su primili prethodne terapije usmjerene na PD-1 ili PD-L1.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) da primaju ili tislelizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna ili placebo u kombinaciji s cisplatinom u dozi od 80 mg/m^2 1. dana plus gemcitabin u dozi od 1 g/m^2 1. i

8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tijekom 4 do 6 ciklusa. Randomizirani bolesnici bili su stratificirani prema spolu i statusu metastaza na jetri.

Tislelizumab ili placebo primjenjivali su se do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u skupini koja je primala placebo dobili su mogućnost prijeći na monoterapiju tislelizumabom nakon progresije bolesti koju je potvrdio IRC.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) koje je procijenio IRC-a prema kriterijima RECIST v1.1 u skupu podataka za analizu bolesnika predviđenih za liječenje (ITT). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS), PFS prema procjeni ispitivača, stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema procijeni IRC-a.

Ukupno su 263 bolesnika randomizirana za primanje tislelizumaba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom (N=131) ili placeba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom (N=132).

Početna obilježja ispitivane populacije bila su: medijan dobi 50 godina (raspon: od 23 do 74 godine), 91,6 % bolesnika bilo je mlađe od 65 godina; 78,3 % bolesnika bili su muškarci; 63,1 % imalo je ECOG funkcionalni status 1; 100 % bili su Azijati (iz Kine, Tajlanda i Tajvana); i 46,7 % bili su trenutni ili bivši pušači. 95,1 % ispitivane populacije imalo je metastatsku bolest pri randomizaciji, s histološkim podtipovima NFK-a koji su uključivali 86,3 % nekeratinizirajućih, 6,5 % keratinizirajućih karcinoma pločastih stanica i 7,2 % neklasificiranih NFK-a. Većina (76 %) bolesnika imala je razinu DNA Epstein-Barr virusa (EBV) ≥ 500 IU/ml. Početna obilježja bila su općenito uravnotežena između 2 skupine.

U vrijeme unaprijed definirane interim analize (završni datum za prikupljanje podataka 26. ožujka 2021.), ispitivanje BGB-A317-309 pokazalo je statistički značajno poboljšanje PFS-a za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala tislelizumab u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus gemcitabin i cisplatin. Stratificirani HR bio je 0,52 (95 % CI: 0,38; 0,73; jednostrana p-vrijednost od < 0,0001), s medijanom PFS-a od 9,2 mjeseca u skupini koja je primala tislelizumab plus kemoterapiju u usporedbi sa 7,4 mjeseca u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju.

Ažurirana analiza (završni datum za prikupljanje podataka 8. prosinca 2023.) pokazala je rezultate djelotvornosti dosljedne s interim analizom (tablica 12 i slika 12). U to vrijeme, 52,3 % bolesnika u kontrolnoj skupini prešlo je na primanje tislelizumaba u monoterapiji. Medijan razdoblja praćenja OS-a prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 41,4 mjeseca u skupini koja je primala tislelizumab plus kemoterapiju i 40,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus kemoterapiju.

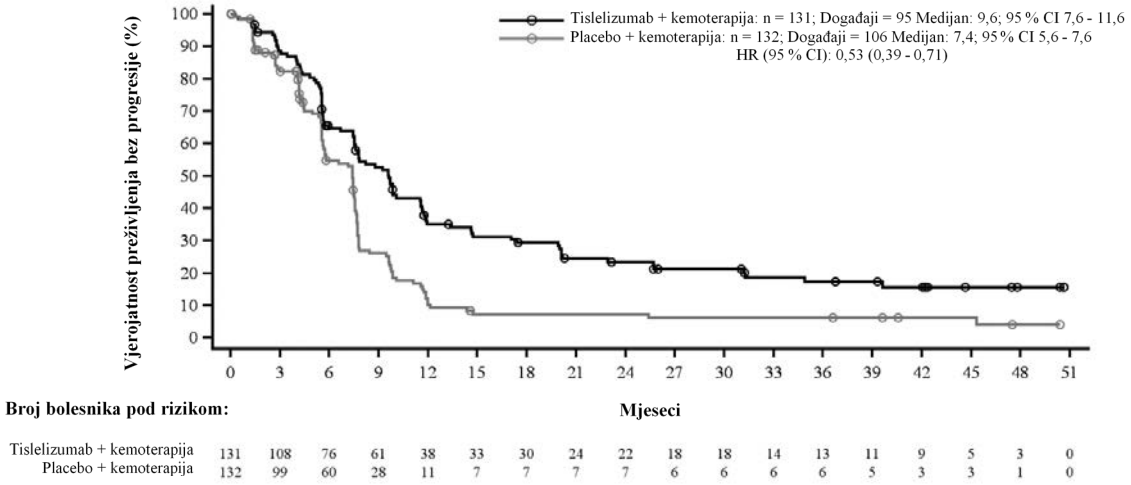
Podaci za bolesnike s NFK-om u dobi od 65 ili više godina previše su ograničeni da bi se donosili zaključci u ovoj populaciji.

Tablica 12 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-309 (ITT skup podataka za analizu) – ažurirana analiza

Mjera ishoda	Tislelizumab + kemoterapija (N=131)	Placebo + kemoterapija (N=132)
PFS prema procjeni IRC-a		
Događaji, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)[a]	9,6 (7,6; 11,6)	7,4 (5,6; 7,6)
Stratificirani omjer hazarda (95 % CI)[b]	0,53 (0,39; 0,71)	
OS		
Smrti, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)[a]	45,3 (33,4; NE)	31,8 (25,0; NE)
Stratificirani omjer hazarda (95 % CI)[b]	0,73 (0,51; 1,05)	

Kratice: NE = ne može se procijeniti; OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije bolesti.
[a] Medijani su bili procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz 95 % CI-ove procijenjene korištenjem metode Brookmeyera i Crowleyja.
[b] Stratificirano prema spolu (muškarci naspram žena) i statusu metastaza na jetri (sa naspram bez).

Slika 12 Kaplan-Meierov dijagram PFS-a u ispitivanju BGB-A317-309 prema IRC-u (ITT skup podataka za analizu) - ažurirana analiza



* Kemoterapija = gemcitabin + cisplatin.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tislelizumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih novotvorina (osim središnjeg živčanog sustava, hematopoetskog i limfoidnog tkiva) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tislelizumaba procijenjena je za lijek Tevimbra kod primjene u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom.

Farmakokinetika tislelizumaba okarakterizirana je korištenjem analize populacijske farmakokinetike s podacima o koncentraciji od 2596 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koji su primali doze tislelizumaba od 0,5 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 2,0 i 5,0 mg/kg tjelesne težine svaka 3 tjedna i 200 mg svaka 3 tjedna.

Vrijeme do postizanja 90 %-tne razine stanja dinamičke ravnoteže je otprilike 84 dana (12 tjedana) nakon doza od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, a omjer nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže za farmakokinetičku izloženost tislelizumaba je otprilike dvostruki.

Apsorpcija

Tislelizumab se primjenjuje intravenski i stoga je odmah i potpuno bioraspoloživ.

Distribucija

Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje da je volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 6,42 l, što je tipično za monoklonska protutijela s ograničenom distribucijom.

Biotransformacija

Očekuje se da će se tislelizumab razgraditi u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, klirens tislelizumaba iznosio je 0,153 l/dan uz interindividualnu varijabilnost od 26,3 %, a geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je otprilike 23,8 dana uz koeficijent varijacije (engl. *coefficient variation*, CV) od 31 %.

Linearnost/nelinearnost

Uz režime doziranja od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg jednom svaka 2 ili 3 tjedna (uključujući 200 mg jednom svaka 3 tjedna i 400 mg jednom svakih 6 tjedana), opaženo je da je farmakokinetika tislelizumaba linearna a izloženost je proporcionalna dozi.

Posebne populacije

Učinci raznih kovarijanti na farmakokinetiku tislelizumaba procijenjeni su u analizama populacijske farmakokinetike. Sljedeći čimbenici nisu imali nikakav klinički relevantan učinak na izloženost tislelizumabu: dob (raspon od 18 do 90 godina), tjelesna težina (raspon od 32 do 130 kg), spol, rasa (bijelci, Azijati i ostali), blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin ≤ 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i opterećenje tumorom.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije bilo posebnih ispitivanja tislelizumaba provedenih u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu bile pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min, N = 1046) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min, N = 320) i bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min, N = 1223). Blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo učinka na izloženost tislelizumabu (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (N = 5), ne mogu se donijeti valjani zaključci o učinku teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku tislelizumaba.

Oštećenje funkcije jetre
Nije bilo posebnih ispitivanja tislelizumaba provedenih u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu bile pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1,0 do 1,5 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a, N = 396) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 1,5 do 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a; N = 12), u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin ≤ GGN i AST = GGN, N = 2182) (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a, N = 2), učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku tislelizumaba nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u *cynomolgus* majmuna s intravenskom primjenom u dozama od 3, 10, 30 ili 60 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primjena doze) nisu bile opažene nikakve jasne toksičnosti povezane s liječenjem ili histopatološke promjene u dozama do 30 mg/kg svaka 2 tjedna, što odgovara 4,3 do 6,6 puta izloženosti u ljudi pri kliničkoj dozi od 200 mg.

Nisu provedena nikakva ispitivanja razvojne ili reproduktivne toksičnosti ili ispitivanja plodnosti u životinja za tislelizumab.

Nisu provedena nikakva ispitivanja kojima bi se procijenio kancerogeni ili genotoksični potencijal tislelizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E 432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

Nakon što se otvori, lijek je potrebno razrijediti i odmah infundirati (vidjeti dio 6.6 za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene).

Nakon pripreme otopine za infuziju

Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 10 dana (240 sati) na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 10 dana (240 sati) uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C), vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, nakon razrjeđivanja lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do primjene odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml Tevimbra koncentrata isporučuje se u prozirnoj bočici od stakla tipa 1, sa sivim klorobutilnim čepom obloženim FluroTec slojem i zatvaračem s *flip-off* kapicom.

Tevimbra je dostupna u jediničnim pakiranjima koja sadrže po 1 bočicu te u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Izvadite potreban broj bočica iz hladnjaka, pazeći da ih ne tresete.
- Pregledajte vizualno svaku bočicu kako biste provjerili da nema vidljive čestice ili promijenjenu boju prije primjene. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamućena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Lagano preokrenite bočice pazeći da ih ne tresete. Izvucite potreban volumen iz bočice(a) u štrcaljku i prenesite u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tevimbra infuzijom kroz intravensku liniju sa sterilnim, nepirogenim, ugrađenim (engl. *in-line*) ili pričvrsnim (engl. *add-on*) filtrom male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra ili 0,22 mikrometra, s površinom od otprilike 10 cm^2.
- Za dozu od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.

  Infuziju početne doze lijeka Tevimbra od 400 mg potrebno je primjenjivati tijekom razdoblja od 120 minuta (tijekom 90 minuta ako se koristi kao naknadna terapija nakon doze od 200 mg jednom svaka 3 tjedna). Ako se to dobro podnosi, druga se infuzija može primjenjivati tijekom 60 minuta. Ako se druga infuzija dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom 30 minuta.
- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.
- Tevimbra se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.
- Intravenska se linija mora isprati na kraju infuzije.
- Bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.
- Bočice lijeka Tevimbra namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Tevimbra u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik Kartice za bolesnika, uključujući i komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Kartica za bolesnika je napravljena s ciljem povećanja svijesti bolesnika o znakovima i simptomima koji su relevantni za rano prepoznavanje/utvrđivanje potencijalnih imunološki posredovanih nuspojava i da ih uputi kada treba zatražiti liječničku pomoć. Također sadrži i prostor za unos podataka za kontakt liječnika i poruku s upozorenjem za druge liječnike da se bolesnik liječi lijekom Tevimbra. Kartica za bolesnika dizajnirana je tako da je bolesnik nosi sa sobom cijelo vrijeme i da je pokaže svakom zdravstvenom radniku koji mu može pomoći.

U svakoj državi članici u kojoj je lijek Tevimbra u prometu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Tevimbra imaju pristup Karticama za bolesnika te da bolesnici/njegovatelji koji će ga koristiti dobiju Karticu za bolesnika od strane zdravstvenih radnika.

Kartica za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:
- Opis glavnih znakova ili simptoma imunološki posredovanih nuspojava (pneumonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunološki posredovane nuspojave na koži, nefritis i druge imunološki posredovane nuspojave) i važnost obavještavanja liječnika bez odlaganja ako se pojave simptomi.
- Koliko je važno da ne pokušavaju sami liječiti bilo koji simptom, a da se prethodno nisu posavjetovali sa svojim liječnikom.
- Koliko je važno uvijek sa sobom nositi Karticu za bolesnika i pokazati je prilikom svih medicinskih posjeta zdravstvenim radnicima pored liječnika koji je propisao lijek (npr. zdravstvenim radnicima hitne službe).
- Poruku s upozorenjem koje obavještava zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom Tevimbra.
- Podsjetnik da se sve poznate nuspojave ili sumnje na nuspojave također mogu prijaviti lokalnim regulatornim tijelima.
- Kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek Tevimbra.

Kartica za bolesnika podsjeća bolesnika o ključnim simptomima koji se moraju odmah prijaviti liječniku.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbat 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001 1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbat 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Višestruko pakiranje: 2 (2 x 1) bočice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbat 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg sterilni koncentrat
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbat 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja
Jednokratna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BeOne Medicines Ireland Limited

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001	1 bočica
EU/1/23/1758/002	2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da nosite sa sobom Karticu za bolesnika dok traje liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tevimbra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Tevimbra
3. Kako se daje Tevimbra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tevimbra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tevimbra i za što se koristi

Tevimbra je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar tislelizumab. To je monoklonsko protutijelo, vrsta proteina koji je oblikovan tako da prepozna i veže se za specifični ciljni protein u tijelu koji se zove receptor programirane stanične smrti 1 (PD-1) te se nalazi na površini T i B stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunološkog sustava, prirodne obrane tijela). Kad je PD-1 aktiviran stanicama raka, on može isključiti aktivnost T stanica. Blokiranjem PD-1, lijek Tevimbra sprječava isključivanje Vaših T stanica što pomaže Vašem imunološkom sustavu da se bori protiv raka.

Tevimbra se koristi u odraslih za liječenje:
- vrste raka pluća koji se naziva rak pluća nemalih stanica
- vrste raka pluća koji se naziva rak pluća malih stanica u ekstenzivnom stadiju
- vrste raka želuca koji se naziva adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja
- vrste raka jednjaka (ezofagusa) koji se naziva rakom pločastih stanica jednjaka
- vrste raka glave i vrata koji se naziva nazofaringealni karcinom

Bolesnicima se Tevimbra daje kada im se rak proširio ili se ne može ukloniti operacijom.

Bolesnicima se Tevimbra daje prije operacije (neoadjuvantna terapija) radi liječenja raka pluća nemalih stanica, a zatim im se Tevimbra nastavlja davati i nakon operacije (adjuvantna terapija) kako bi se spriječio povratak raka.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Tevimbra djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku.

Tevimbra se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka. Važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Tevimbra

Ne smijete primiti lijek Tevimbra
- ako ste alergični na tislelizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Tevimbra ako imate ili ste imali:
- autoimunu bolest (stanje u kojem vlastiti obrambeni sustav tijela napada normalne stanice)
- upalu jetre (hepatitis) ili druge probleme s jetrom
- upalu bubrega (nefritis)
- upalu pluća (pneumonitis)
- upalu debelog crijeva (kolitis)
- ozbiljan osip
- probleme sa žlijezdama koje proizvode hormone (uključujući nadbubrežne žlijezde, hipofizu i štitnjaču)
- šećernu bolest tipa 1
- presadak solidnog organa
- reakciju povezanu s infuzijom
- rijetko stanje kod kojeg imunološki sustav stvara previše stanica koje se nazivaju histiociti i limfociti čija je inače normalna uloga sudjelovanje u borbi protiv infekcija. To može dovesti do povećanja jetre i/ili slezene, srčanih problema i poremećaja bubrega. Simptomi mogu uključivati vrućicu, osip kože, otečene limfne čvorove, probleme s disanjem i lako stvaranje modrica. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se ovi simptomi jave istovremeno (hemofagocitna limfohistiocitoza)

Tevimbra djeluje na Vaš imunološki sustav. Može uzrokovati upalu u dijelovima Vašeg tijela. Rizik od ovih nuspojava može biti veći ako već imate autoimunu bolest (stanje u kojem tijelo napada vlastite stanice). Također možete imati česta pogoršanja autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego primite lijek Tevimbra.

<u>Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave</u>
Tevimbra može izazvati ozbiljne nuspojave, koje ponekad mogu postati opasne po život i mogu dovesti do smrti. Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava za vrijeme liječenja lijekom Tevimbra:
- upala jetre (hepatitis) ili drugi problemi s jetrom
- upala bubrega (nefritis)
- upala pluća (pneumonitis)
- upala debelog crijeva (kolitis)
- teške kožne reakcije (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN): simptomi mogu uključivati vrućicu, simptome nalik gripi, osip, svrbež, mjehuriće na koži ili čireve u ustima ili na drugim vlažnim površinama
- problemi sa žlijezdama koje proizvode hormone (osobito nadbubrežnim žlijezdama, hipofizom ili štitnjačom): simptomi mogu uključivati ubrzane otkucaje srca, izraziti umor, porast ili gubitak tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu, gubitak dlaka, osjećaj hladnoće, zatvor, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje
- šećerna bolest tipa 1
- reakcija povezana s infuzijom
- upala mišića (miozitis)
- upala srčanog mišića (miokarditis)
- upala ovojnice oko srca (perikarditis)
- upala zglobova (artritis)
- upalni poremećaj koji uzrokuje bol u mišićima i ukočenost, naročito u ramenima i kukovima (reumatska polimialgija): simptomi mogu uključivati bol u ramenima, vratu, nadlakticama,

stražnjici, bokovima ili bedrima, ukočenost u zahvaćenim područjima, bol ili ukočenost u ručnim zglobovima, laktovima ili koljenima
- upala živaca: simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu ekstremiteta (Guillain-Barréov sindrom)

➢ Za više informacija o simptomima bilo čega od navedenog, pročitajte dio 4. („Moguće nuspojave"). Obratite se liječniku ako imate bilo kakvih pitanja ili zabrinutosti.

Kartica za bolesnika
Ključne informacije iz ove upute pronaći ćete i u Kartici za bolesnika koju Vam je dao liječnik. Važno je da uvijek nosite sa sobom Karticu za bolesnika i pokažete je zdravstvenom radniku u slučaju znakova i simptoma koji bi mogli ukazivati na imunološki povezane nuspojave (navedene iznad pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave"), radi brzog dijagnosticiranja i prikladnog liječenja.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Tevimbra
Liječnik će Vam raditi redovite pretrage (testove jetrene funkcije, testove bubrežne funkcije, radiografska snimanja) prije i tijekom liječenja.

Liječnik će Vam redovito raditi i krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Tevimbra radi praćenja šećera u krvi i razine hormona u Vašem tijelu. Razlog tomu je što Tevimbra može utjecati na šećer u krvi i razinu hormona.

Djeca i adolescenti
Tevimbra se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tevimbra
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate bilo koje lijekove koji potiskuju imunološki sustav, uključujući kortikosteroide (kao što je prednizon), budući da bi ti lijekovi mogli ometati učinak lijeka Tevimbra. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom Tevimbra, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide radi smanjivanja nuspojava koje bi se mogle razviti.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne smijete primiti lijek Tevimbra ako ste trudni, osim ako Vam ga liječnik izričito ne propiše. Učinci lijeka Tevimbra u trudnica nisu poznati, ali moguće je da bi djelatna tvar, tislelizumab, mogla naškoditi nerođenom djetetu.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Tevimbra i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku.

Nije poznato prelazi li Tevimbra u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ako dojite, obavijestite svog liječnika. Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Tevimbra i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.

Upravljanje vozilima i strojevima
Tevimbra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Osjećaj umora ili slabosti moguće su nuspojave lijeka Tevimbra. Nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ako ste primili lijek Tevimbra osim ako niste sigurni da se dobro osjećate.

Tevimbra sadrži natrij
Obavijestite svog liječnika ako ste na prehrani s niskim udjelom natrija (soli) prije nego što primite lijek Tevimbra. Ovaj lijek sadrži 1,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml koncentrata. Jedna infuzija lijeka Tevimbra sadrži 32 mg natrija u dvije bočice od 10 ml prije razrjeđivanja. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Lijek Tevimbra potrebno je razrijediti u otopini natrijevog klorida za infuziju. To je potrebno uzeti u obzir za bolesnike na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

Tevimbra sadrži polisorbat
Ovaj lijek sadrži 0,2 mg polisorbata 20 u jednom ml koncentrata, što odgovara 4 mg u dvije bočice od 10 ml za jednokratnu infuziju lijeka Tevimbra. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje Tevimbra

Lijek Tevimbra ćete primiti u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika.
- Doza lijeka Tevimbra je 200 mg, koja se primjenjuje svaka 3 tjedna ili 400 mg koja se primjenjuje svakih 6 tjedana kao intravenska infuzija (drip [kap po kap] u venu).
- Za dozu lijeka Tevimbra od 200 mg, prva doza lijeka Tevimbra primijenit će se infuzijom tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako dobro podnesete prvu dozu, sljedeća se infuzija može dati tijekom razdoblja od 30 minuta.
- Infuziju početne doze lijeka Tevimbra od 400 mg potrebno je primjenjivati tijekom razdoblja od 120 minuta (tijekom 90 minuta ako se koristi kao naknadna terapija nakon doze od 200 mg). Ako se to dobro podnosi, druga se infuzija može primjenjivati tijekom 60 minuta. Ako se druga infuzija dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom 30 minuta.
- Kad se Tevimbra daje u kombinaciji s kemoterapijom, prvo ćete dobiti lijek Tevimbra, a zatim kemoterapiju.
- Molimo pogledajte uputu o lijeku za druge lijekove protiv raka kako biste razumjeli njihovu upotrebu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku.
- Liječnik će odlučiti koliko Vam je ciklusa liječenja potrebno.

Ako propustite dozu lijeka Tevimbra
- Odmah nazovite liječnika da dogovorite drugi termin.
- Vrlo je važno da ne propustite dozu ovog lijeka.

Ako prestanete liječenje lijekom Tevimbra
Prestanak liječenja može zaustaviti djelovanje lijeka. Nemojte prekidati liječenje lijekom Tevimbra, osim ako niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja o liječenju ili u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave lijeka Tevimbra mogu biti ozbiljne (pogledajte popis pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave” u dijelu 2. ove upute). Ako primijetite bilo koju od tih ozbiljnih nuspojava, **odmah se obratite svom liječniku.**

Sljedeće nuspojave su prijavljene kad se lijek Tevimbra daje sam:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- Slabost, ubrzani otkucaji srca, nedostatak zraka (anemija)
- Spontano krvarenje ili nastanak modrica (trombocitopenija)

- Nedovoljno aktivna štitnjača, što može uzrokovati umor, porast tjelesne težine, promjene na koži i kosi (hipotireoza)
- Kašalj
- Mučnina
- Proljev
- Osip
- Svrbež (pruritus)
- Umor
- Vrućica
- Smanjeni apetit
- Povišena razina jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- Povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi
- Povišena razina bilirubina u krvi, proizvoda razgradnje crvenih krvnih stanica, koje mogu uzrokovati žutilo kože i očiju, upućujući na probleme s jetrom

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- Upala pluća
- Česte infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima uslijed infekcija (neutropenija ili limfopenija)
- Prekomjerno aktivna štitnjača, što može uzrokovati hiperaktivnost, znojenje, gubitak tjelesne težine i žeđ (hipertireoza)
- Umor, oticanje na donjem dijelu vrata, bol u prednjem dijelu grla – mogući simptomi problema sa štitnjačom (tireoiditis)
- Povišena razina šećera u krvi, žeđ, suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem, umor, pojačani apetit uz gubitak tjelesne težine, smetenost, mučnina, povraćanje, zadah voćnog mirisa, otežano disanje i suhoća ili crvenilo kože – mogući simptomi hiperglikemije
- Umor, smetenost, trzanje mišića, konvulzije (hiponatrijemija)
- Slabost mišića, grčevi mišića, poremećeni srčani ritam (hipokalijemija)
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- Otežano disanje (dispneja)
- Nedostatak zraka, kašalj ili bolovi u prsnom košu – mogući znakovi problema s plućima (pneumonitis)
- Rane ili čirevi u ustima s upalom desni (stomatitis)
- Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamno obojena mokraća, krvarenje ili nastanak modrica lakše nego inače – mogući simptomi problema s jetrom (hepatitis)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Povišena razina jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi
- Povišena razina kreatinina u krvi
- Zimica ili drhtanje, svrbež ili osip, crvenilo uz osjećaj vrućine, nedostatak zraka ili piskanje, omaglica ili vrućica koji se mogu dogoditi tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije – mogući simptomi reakcije povezane s infuzijom
- Niska razina hemoglobina u krvi
- Niske razine u krvi sljedećih krvnih stanica: limfocita, neutrofila i trombocita
- Visoke razine sljedećih enzima u krvi: alanin aminotransferaza, alkalna aminotransferaza, aspartat aminotransferaza i kreatin kinaza
- Visoka razina alkalne fosfataze u krvi
- Visoka razina bilirubina u krvi
- Visoka razina kreatinina u krvi
- Visoka razina glukoze u krvi
- Niske razine kalija i natrija u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- Poremećaj kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno određenih hormona (insuficijencija nadbubrežne žlijezde)

- Učestale glavobolje, promjene vida (ili slabiji vid ili dvoslike), umor i/ili slabost, zbunjenost, snižen krvni tlak, omaglica – mogući simptomi problema s hipofizom (hipofizitis)
- Visoka razina šećera u krvi, veći osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češće mokrenje nego inače – mogući simptomi šećerne bolesti
- Crvenilo oka, bol u oku i oticanje – mogući simptomi problema koji zahvaćaju uveu, sloj ispod bjeloočnice oka (uveitis)
- Bolovi u prsnom košu, ubrzani ili poremećeni otkucaji srca, nedostatak zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti, nakupljanje tekućine uz oticanje nogu, gležnjeva i stopala, umor – mogući simptomi problema sa srčanim mišićem (miokarditis)
- Bol u prsnom košu, vrućica, kašalj, osjećaj lupanja srca – mogući simptomi problema koji zahvaćaju ovojnicu oko srca (perikarditis)
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, vrućica, osjetljivost trbuha – mogući simptomi problema s gušteračom (pankreatitis)
- Proljev ili više pražnjenja crijeva nego što je uobičajeno, crna katranasta, ljepljiva stolica, krv ili sluz u stolici, jaka bol ili osjetljivost u trbuhu – mogući simptomi crijevnih problema (kolitis)
- Promjena boje kože (vitiligo)
- Svrbež ili ljuštenje kože, rane na koži – mogući simptomi teških kožnih reakcija
- Bol, slabost, ukočenost mišića, bol u prsnom košu ili teški umor – mogući simptomi problema s mišićima (miozitis)
- Bolovi, ukočenost, oticanje ili crvenilo zglobova, smanjeni raspon pokreta u zglobovima – mogući simptomi problema sa zglobovima (artritis)
- Promjene u količini ili boji mokraće, bol pri mokrenju, bol u području bubrega – mogući simptomi problema s bubrezima (nefritis)
- Visoka razina hemoglobina u krvi
- Niska razina leukocita u krvi
- Visoka razina limfocita u krvi
- Niska razina albumina u krvi
- Niska razina glukoze u krvi
- Visoke razine kalija i natrija u krvi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- Ozbiljni problemi sa živcima, koji mogu uzrokovati poteškoće s disanjem, osjećaj bockanja ili trnaca u prstima na rukama, nožnim prstima, gležnjevima ili zapešćima, slabost u nogama koja se širi na gornji dio tijela, nestabilan hod ili nemogućnost hodanja ili penjanja stepenicama, poteškoće s pokretima lica uključujući govor, žvakanje ili gutanje, dvoslike ili nemogućnost pomicanja očiju, poteškoće s kontrolom mjehura ili radom crijeva, ubrzan rad srca i paraliza – mogući simptomi Guillain-Barréovog sindroma
- Celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)
- Ozbiljan osip i crvenilo kože na gornjem dijelu tijela i brzo širenje na druge dijelove tijela, mjehurići na usnama, očima ili ustima, ljuštenje kože, ponekad sa simptomima sličnim gripi kao što su vrućica, grlobolja, kašalj i bolovi u zglobovima (Stevens-Johnsonov sindrom)
- Upala mokraćnog mjehura. Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha (neinfektivni cistitis)

Druge prijavljene nuspojave (učestalost nepoznata):
- Stanje kod kojeg imunološki sustav stvara previše stanica koje se nazivaju histiociti i limfociti čija je inače normalna uloga sudjelovanje u borbi protiv infekcija. Simptomi mogu uključivati vrućicu, osip kože, otečene limfne čvorove, probleme s disanjem i lako stvaranje modrica (hemofagocitna limfohistiocitoza)
- Nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

Sljedeće nuspojave su prijavljene uz primjenu lijeka Tevimbra s drugim lijekovima protiv raka

Važno je da pročitate i uputu o lijeku za druge lijekove protiv raka koje primate jer bi i oni mogli uzrokovati nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- Upala pluća
- Slabost, ubrzani otkucaji srca, nedostatak zraka (anemija)
- Spontano krvarenje ili nastanak modrica (trombocitopenija)
- Česte infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima uslijed infekcija (neutropenija ili limfopenija)
- Nedovoljno aktivna štitnjača, što može uzrokovati umor, porast tjelesne težine, promjene na koži i kosi (hipotireoza)
- Povišena razina šećera u krvi, žeđ, suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem, umor, pojačani apetit uz gubitak tjelesne težine, smetenost, mučnina, povraćanje, zadah voćnog mirisa, otežano disanje i suhoća ili crvenilo kože – mogući simptomi hiperglikemije
- Umor, zbunjenost, trzanje mišića, konvulzije (hiponatrijemija)
- Slabost mišića, grčevi mišića, poremećeni srčani ritam (hipokalijemija)
- Kašalj
- Mučnina
- Proljev
- Osip
- Svrbež (pruritus)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Umor
- Vrućica
- Smanjeni apetit
- Povišena razina jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- Povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi
- Povišena razina bilirubina u krvi, proizvoda razgradnje crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati žutilo kože i očiju, upućujući na probleme s jetrom
- Povišena razina kreatinina u krvi, tvari koja se normalno izlučuje putem bubrega u mokraću. To može značiti da Vaši bubrezi ne rade pravilno.
- Niska razina hemoglobina u krvi
- Niske razine sljedećih krvnih stanica: leukociti, limfociti, neutrofili i trombociti
- Niska razina natrija u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- Prekomjerno aktivna štitnjača, što može uzrokovati hiperaktivnost, znojenje, gubitak tjelesne težine i žeđ (hipertireoza)
- Visoka razina šećera u krvi, veći osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češće mokrenje nego inače – mogući simptomi šećerne bolesti
- Bolovi u prsnom košu, ubrzani ili poremećeni otkucaji srca, nedostatak zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti, nakupljanje tekućine uz oticanje nogu, gležnjeva i stopala, umor – mogući simptomi problema sa srčanim mišićem (miokarditis)
- Povišen krvni tlak (hipertenzija)
- Otežano disanje (dispneja)
- Nedostatak zraka, kašalj ili bol u prsnom košu – mogući simptomi problema s plućima (pneumonitis)
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, vrućica, osjetljivi trbuh – mogući simptomi problema s gušteračom (pankreatitis)
- Rane ili čirevi u ustima s upalom desni (stomatitis)
- Proljev ili češće pražnjenje crijeva nego inače, crna katranasta, ljepljiva stolica, krv ili sluz u stolici, jaka bol ili osjetljivost u trbuhu – mogući simptomi problema s crijevima (kolitis)
- Osjećaj mučnine, povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamna boja mokraće, krvarenje ili nastanak modrica lakše nego inače – mogući simptomi problema s jetrom (hepatitis)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Bolovi, ukočenost, oticanje ili crvenilo zglobova, smanjeni raspon pokreta u zglobovima – mogući simptomi problema sa zglobovima (artritis)
- Povišena razina jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi

- Zimica ili tresavica, svrbež ili osip, naleti crvenila, nedostatak zraka ili zviždanje, omaglica ili vrućica koje se mogu pojaviti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije – mogući simptomi reakcije povezane s infuzijom
- Visoke razine sljedećih enzima u krvi: alanin aminotransferaza i aspartat aminotransferaza
- Visoka razina bilirubina u krvi
- Visoke razine kreatin kinaze i kreatinina u krvi
- Visoka razina glukoze u krvi
- Visoka razina kalija u krvi
- Niska razina katrija u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- Bolest kod koje imunološki sustav napada žlijezde koje imaju ulogu ovlaživanja u tijelu, kao što su suze i pljuvačka (Sjögrenov sindrom)
- Umor, oticanje na donjem dijelu vrata, bol u prednjem dijelu grla – mogući simptomi problema sa štitnjačom (tireoiditis)
- Adrenalna insuficijencija (poremećaj u kojem nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno određenih hormona)
- Učestale glavobolje, promjene vida (ili slabiji vid ili dvoslike), umor i/ili slabost, smetenost, sniženi krvni tlak, omaglica – mogući simptomi problema s hipofizom (hipofizitis)
- Crvenilo oka, bol u oku i oticanje – mogući simptomi problema koji zahvaćaju uveu, sloj ispod bjeloočnice oka (uveitis)
- Promjene u količini ili boji mokraće, bol pri mokrenju, bol u području bubrega – mogući simptomi problema s bubrezima (nefritis)
- Bol u mišićima, ukočenost, slabost, bolovi u prsnom košu ili teški umor – mogući simptomi problema s mišićima (miozitis)
- Promjena boje kože (vitiligo)
- Visoka razina limfocita u krvi
- Niska razina albumina u krvi
- Visoka razina alkalne fosfataze u krvi
- Visoka razina glukoze u krvi
- Visoka razina natrija u krvi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- Stanje kod kojeg imunološki sustav stvara previše stanica koje se nazivaju histiociti i limfociti čija je inače normalna uloga sudjelovanje u borbi protiv infekcija. Simptomi mogu uključivati vrućicu, osip kože, otečene limfne čvorove, probleme s disanjem i lako stvaranje modrica (hemofagocitna limfohistiocitoza)
- Upala mozga, koja može izazvati smetenost, vrućicu, probleme s pamćenjem ili napadaje (encefalitis)
- Ozbiljni problemi sa živcima, koji mogu uzrokovati otežano disanje, osjećaj bockanja ili trnaca u prstima na rukama i nogama, gležnjevima ili zapešćima, slabost u nogama koja se širi na gornji dio tijela, nestabilan hod ili nesposobnost hodanja ili uspinjanja stepenicama, poteškoće s pokretima lica uključujući govor, žvakanje ili gutanje, dvoslike ili nemogućnost pomicanja očiju, poteškoće s kontroliranjem mjehura ili crijevne funkcije, ubrzani otkucaji srca i paraliza – mogući simptomi Guillain-Barréovog sindroma
- Slabost mišića i umor (mijastenija gravis)
- Bolovi u prsnom košu, vrućica, kašalj, palpitacije – mogući simptomi problema koji zahvaća ovojnicu oko srca (perikarditis)
- Svrbež ili ljuštenje kože, ranice na koži – mogući simptomi teških kožnih reakcija

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Treba prestati primati Tevimbru i odmah potražiti liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Crvenkaste neizdignute mrlje na trupu, u obliku mete ili okrugle, često sa mjehurićima u središtu, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi slični gripi (TEN)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tevimbra

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra su odgovorni za čuvanje ovog lijeka i ispravno odlaganje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije su namijenjene zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 10 dana (240 sati) na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 10 dana (240 sati) uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C), vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, čim se razrijedi, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do primjene odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

Nemojte čuvati neiskorišteni dio otopine za infuziju za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tevimbra sadrži
- Djelatna tvar je tislelizumab. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.
- Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba u 10 ml koncentrata.

Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat (pogledajte dio 2., „Tevimbra sadrži natrij”), citratna kiselina hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehaloza dihidrat, polisorbat 20 i voda za injekcije.

Kako Tevimbra izgleda i sadržaj pakiranja
Tevimbra koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina.

Tevimbra je dostupna u pakiranjima koja sadrže po 1 bočicu i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irska
Tel. +353 1 566 7660
E-pošta: beone.ireland@beonemed.com

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočice lijeka Tevimbra namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba.

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Izvadite potreban broj bočica iz hladnjaka, pazeći da ih ne tresete.

- Pregledajte vizualno svaku bočicu kako biste provjerili da nema vidljive čestice ili promijenjenu boju prije primjene. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamućena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.

- Lagano preokrenite bočice pazeći da ih ne tresete. Izvucite potreban volumen iz bočice(a) u štrcaljku i prenesite u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tevimbra infuzijom kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, nepirogeni, ugrađeni (engl. *in-line*) ili pričvrsni (engl. *add-on*) filtar male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra ili 0,22 mikrometra, s površinom od otprilike 10 cm^2.

- Za dozu od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.

  Infuziju početne doze lijeka Tevimbra od 400 mg potrebno je primjenjivati tijekom razdoblja od 120 minuta (tijekom 90 minuta ako se koristi kao naknadna terapija nakon doze od 200 mg jednom svaka 3 tjedna). Ako se to dobro podnosi, druga se infuzija može primjenjivati tijekom 60 minuta. Ako se druga infuzija dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom 30 minuta.

- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

- Tevimbra se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.

- Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 10 dana (240 sati) na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 10 dana (240 sati) uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C), vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata. S mikrobiološkog stajališta, nakon razrjeđivanja lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do primjene odgovornost su korisnika.

- Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

- Bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.

- Intravensku liniju je potrebno isprati na kraju infuzije.

- Bočice lijeka Tevimbra namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.