

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je variant monoklonovej protilátky humanizovaného imunoglobulínu G4 (IgG4) s upraveným Fc fragmentom, produkovanej v rekombinantných ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 1,6 mg sodíka a 0,2 mg polysorbátu 20 (E432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok.

Roztok má pH približne 6,5 a osmolalitu približne 270 až 330 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Liek Tevimbra v kombinácii s pemetrexedom a chemoterapiou s obsahom platiny je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s neskvamóznym NSCLC, ktorých nádory majú expresiu PD-L1 vo ≥ 50 % nádorových buniek bez pozitívnych mutácií EGFR alebo ALK a ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
- metastatický NSCLC.

Liek Tevimbra v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom alebo karboplatinou a nab-paklitaxelom je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov so skvamóznym NSCLC, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
- metastatický NSCLC.

Liek Tevimbra v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej liečbe na báze platiny. Pacienti, ktorí majú NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR alebo ALK, majú pred podaním tislelizumabu dostávať aj cieleňú liečbu.

Malobunkový karcinóm pľúc (*small cell lung cancer, SCLC*)

Tevimbra je v kombinácii s etopozidom a chemoterapiou s platinou indikovaná na liečbu prvej línie dospelých pacientov s SCLC v rozsiahlom štádiu.

Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (*gastric/gastroesophageal junction, G/GEJ*)

Liek Tevimbra v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluoropyrimidínu je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s HER-2 negatívnym, lokálne pokročilým, neresekovateľným alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (G/GEJ), ktorých nádory majú expresiu PD-L1 so skóre pozitivity oblasti nádoru (*tumour area positivity, TAP*) $\geq 5\%$ (pozri časť 5.1).

Skvamocelulárny karcinóm pažeráka (*Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*)

Liek Tevimbra v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým OSCC, ktorých nádory majú expresiu PD-L1 so skóre TAP $\geq 5\%$ (pozri časť 5.1).

Liek Tevimbra v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým OSCC po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Tevimbra musí začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

Testovanie PD-L1

Ak je to stanovené v rámci indikácie, výber pacientov na liečbu liekom Tevimbra na základe expresie PD-L1 v nádore sa má posúdiť pomocou diagnostiky *in vitro* (*in vitro diagnostic, IVD*) s označením CE s príslušným určeným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, má sa použiť alternatívny overený test (pozri časti 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Liek Tevimbra v monoterapii

Odporúčaná dávka lieku Tevimbra je 200 mg podávaná intravenóznou infúziou raz za 3 týždne.

Liek Tevimbra v kombinovanej liečbe

Odporúčaná dávka lieku Tevimbra je 200 mg podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou.

Ak sa liek Tevimbra a chemoterapia podávajú v ten istý deň, liek Tevimbra sa má podať pred chemoterapiou. Informácie o dávkovaní, ako aj odporúčania týkajúce sa premedikácie kortikosteroidmi na prevenciu nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre chemoterapeutikum.

Dĺžka liečby

Pacienti majú byť liečení liekom Tevimbra až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 5.1).

Oneskorenie dávky alebo prerušenie liečby (pozri tiež časť 4.4)

Znižovanie dávok lieku Tevimbra v monoterapii ani v kombinovanej liečbe sa neodporúča. Liečba liekom Tevimbra sa má prerušiť alebo ukončiť na základe bezpečnosti a znášanlivosti, ako je uvedené v tabuľke 1.

Podrobné pokyny k liečbe imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Tabuľka 1 Odporúčané modifikácie liečby liekom Tevimbra

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Modifikácia liečby liekom Tevimbra
Pneumonitída	Stupeň 2	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 2. stupeň; 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu ³
Hepatitída	ALT alebo AST >3 až 8 x ULN alebo celkový bilirubín >1,5 až 3 x ULN	Prerušte liečbu ^{2,3}
	ALT alebo AST >8 x ULN alebo celkový bilirubín >3 x ULN	Natrvalo ukončite liečbu ³
Vyrážky	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu ³
Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)	Podozrenie na SCARs vrátane SJS alebo TEN	Prerušte liečbu ^{2,3} V prípade podozrenia na SJS alebo TEN nepokračujte v liečbe, kým nebol po konzultácii s odborným lekárom (lekármi) vylúčený SJS/TEN.
	Potvrdené SCARs vrátane SJS alebo TEN	Natrvalo ukončite liečbu
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu ³
Myozitída/rabdomyolýza	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu ³
Hypotyreóza	2., 3. alebo 4. stupeň	Hypotyreózu je možné zvládnuť substitučnou liečbou bez prerušenia liečby.
Hypertyreóza	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ² Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤2. stupeň a je kontrolovaný liečbou štítnej žľazy; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra, po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Adrenálna insuficiencia	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ³ Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤2. stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³

Hypofyzitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3} Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤ 2 . stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³
Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 1. typu spojený s hyperglykémiou ≥ 3 . stupňa (glukóza >250 mg/dl alebo $>13,9$ mmol/l) alebo spojený s ketoacidózou	Prerušte liečbu Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa liečbou inzulínom zlepšil na ≤ 2 . stupeň; ak je to indikované, je možné po dosiahnutí metabolickej kontroly zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Nefritída s renálnou dysfunkciou	2. stupeň (kreatinín $>1,5$ až $3 \times$ východisková hodnota alebo $>1,5$ až $3 \times$ ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. stupeň (kreatinín $>3 \times$ východisková hodnota alebo >3 až $6 \times$ ULN) alebo 4. stupeň (kreatinín $>6 \times$ ULN)	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Myokarditída	2., 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Neurologické toxicity	2. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Pankreatitída	3. stupeň pankreatitídy alebo 3. alebo 4. stupeň zvýšených hladín sérovej amylázy alebo lipázy ($>2 \times$ ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Iné nežiaduce reakcie na liek		
Reakcie súvisiace s infúziou	1. stupeň	Zvážte premedikáciu na profylaxiu následných reakcií na infúziu. Spomaľte rýchlosť infúzie o 50 %.
	2. stupeň	Prerušte infúziu. Ak sa stav upraví alebo dôjde k zníženiu na 1. stupeň, pokračujte v infúzii a spomaľte rýchlosť infúzie o 50 %.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, HSL= hormonálna substitučná liečba, SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm, TEN = toxická epidermálna nekrolýza, ULN = horná hranica normálu (upper limit normal)		
¹ Stupne toxicity sú v súlade s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Stupeň hypofyzitídy je v súlade s NCI-CTCAE v5.0.		
² Obnovte liečbu u pacientov s úplnou alebo čiastočnou úpravou (0. až 1. stupeň) po vysadení kortikosteroidov aspoň na 1 mesiac. Natrvalo ukončíte liečbu, ak nedôjde k úplnému alebo čiastočnému ústupu do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov alebo ak nie je možné znížiť prednizón na ≤ 10 mg/deň (alebo ekvivalentne) do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov.		
³ Odporúča sa začiatková dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalentná, po ktorej nasleduje zníženie na ≤ 10 mg/deň (alebo ekvivalentné) aspoň na 1 mesiac, s výnimkou pneumonitídy, keď sa odporúča začiatková dávka 2 až 4 mg/kg/deň.		

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tevimbra u pacientov vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú veľmi obmedzené na to, aby poskytl odporúčania pre dávkovanie u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené na to, aby poskytl odporúčania pre dávkovanie u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tevimbra je len na intravenózne použitie. Má sa podávať ako infúzia a nesmie sa podávať formou intravenózne pretlakovej alebo jednorázovej bolusovej injekcie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút. Infúzia sa má podávať pomocou intravenózne súpravy, ktorá obsahuje sterilný, nepyrogénny filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavný filter.

Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Posúdenie stavu PD-L1

Pri posudzovaní stavu nádoru z hľadiska PD-L1 je dôležité zvoliť riadne overenú metodiku, aby sa minimalizovali falošne negatívne alebo falošne pozitívne stanovenia.

Karta pacienta

Pacienti liečení liekom Tevimbra musia dostať kartu pacienta s informáciami o rizikách imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tevimbra (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tevimbra.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Počas liečby tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto príhod sa zlepšila po prerušení liečby tislelizumabom, podávaním kortikosteroidov a/alebo podpornej starostlivosti. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené aj po poslednej dávke tislelizumabu. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém sa môžu vyskytnúť súčasne.

V prípade podozrenia na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť adekvátne zhodnotenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie alternatívnych etiológií vrátane infekcie. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba tislelizumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy (pozri časť 4.2). Podľa obmedzených údajov z klinických štúdií možno, u pacientov, ktorých imunitne podmienené nežiaduce reakcie nie sú kontrolované použitím kortikosteroidov, zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív (pozri časti 4.2 a 4.8). Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň sa má začať znižovanie dávky kortikosteroidov a má sa v ňom pokračovať najmenej 1 mesiac.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov užívajúcich tislelizumab bola hlásená imunitne podmienená pneumonitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky pneumonitídy. Pacienti s podozrením na pneumonitídu sa majú vyšetriť röntgenovým zobrazením a má sa vylúčiť etiológia infekcie alebo etiológia súvisiaca s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou pneumonitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená hepatitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hepatitídy a zmeny funkcie pečene. Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa majú vykonávať funkčné testy pečene.

Pacienti s imunitne podmienenou hepatitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené kožné reakcie

U pacientov užívajúcich tislelizumab boli hlásené imunitne podmienené kožné vyrážky alebo dermatitída. Pacienti majú byť sledovaní kvôli podozreniu na kožné reakcie a treba vylúčiť iné príčiny. Podľa závažnosti kožných nežiaducich reakcií sa má liečba tislelizumab prerušiť alebo natrvalo ukončiť, ako sa odporúča v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich tislelizumab boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich reakcií (SCARs) vrátane multiformného erytému (EM), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), niektoré s fatálnym výsledkom (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky SCARs (napr. prodróm horúčky, príznaky podobné chrípke, lézie na slizniciach alebo progresívna kožná vyrážka) a treba vylúčiť iné príčiny. Pri podozrení na SCAR sa má liečba tislelizumabom prerušiť a pacient má byť poukázaný do špecializovaného centra na vyšetrenie a liečbu. Ak sa potvrdí SCAR, liečba tislelizumabom sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená kolitída, často spojená s hnačkou. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky kolitídy. Je potrebné vylúčiť etiológiu infekcie alebo etiológiu súvisiacu s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou kolitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené endokrinopatie, vrátane porúch štítnej žľazy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetu mellitu 1. typu. Tieto môžu vyžadovať podpornú liečbu podľa konkrétnej endokrinnnej poruchy. V prípadoch imunitne podmienených endokrinopatií môže byť potrebná dlhodobá hormonálna substitučná liečba (HSL).

Pacienti s imunitne podmienenými endokrinopatiami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Poruchy štítnej žľazy

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené poruchy štítnej žľazy, vrátane tyreoiditídy, hypotyreózy a hypertyreózy. Pacienti majú byť sledovaní (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácií na základe klinického hodnotenia) kvôli funkčným zmenám štítnej žľazy a klinickým prejavom a príznakom porúch štítnej žľazy. Hypotyreózu možno kontrolovať pomocou HSL bez prerušenia liečby a bez kortikosteroidov. Hypertyreóza sa môže liečiť symptomaticky (pozri časť 4.2).

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená adrenálna insuficiencia. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky adrenálnej insuficiencie. Treba zvážiť sledovanie funkcie nadobličiek a hladín hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená hypofyzitída. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hypofyzitídy/hypopituitarizmu. Treba zvážiť sledovanie funkcie hypofýzy a hladiny hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom bol hlásený diabetes mellitus 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy. U pacientov sa má sledovať hyperglykémia a iné prejavy a príznaky diabetu. Pri diabete 1. typu sa má podávať inzulín. U pacientov so závažnou hyperglykémiou alebo ketoacidózou (≥ 3 . stupeň) sa má liečba tislelizumabom prerušiť a má sa podať antihyperglykemická liečba (pozri časť 4.2). V liečbe tislelizumabom sa môže pokračovať po dosiahnutí metabolickej kontroly.

Imunitne podmienená nefritída s renálnou dysfunkciou

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia. U pacientov treba sledovať zmeny funkcie obličiek (zvýšený sérový kreatinín) a majú sa vylúčiť iné príčiny dysfunkcie obličiek.

Pacienti s imunitne podmienenou nefritídou s renálnou dysfunkciou majú byť liečení podľa modifikácie liečby, ako sa odporúča v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Ďalšie klinicky dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené pri tislelizumabe: myozitída, myokarditída, artritída, reumatická polymyalgia, perikarditída, neinfekčná cystitída, imunitná trombocytopenia, encefalitída, myasténia gravis, Sjögrenov syndróm a Guillainov-Barrého syndróm (pozri časť 4.8).

Pacienti s inými imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Odvrhnutie transplantátu solídneho orgánu

Odvrhnutie transplantátu solídneho orgánu bolo hlásené po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi PD-1. Liečba tislelizumabom môže zvýšiť riziko odvrhnutia u príjemcov transplantátu solídneho orgánu. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby tislelizumabom oproti riziku možného odvrhnutia orgánu.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

U pacientov dostávajúcich tislelizumab (pozri časť 4.8) bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, kožnou vyrážkou, lymfadenopatiou, hepatomegáliou a/alebo splenomegáliou a cytopéniami. U pacientov sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky HLH. V prípade podozrenia na HLH sa musí podávanie tislelizumabu prerušiť, aby sa mohla vykonať diagnostika a začať liečba HLH. Ak sa HLH potvrdí, podávanie tislelizumabu sa má ukončiť.

Reakcie súvisiace s infúziou

Závažné reakcie súvisiace s infúziou (3. stupeň alebo vyšší) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali tislelizumab (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anafylaxie vrátane anafylaktickej reakcie a anafylaktického šoku. U pacientov treba sledovať prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou.

Reakcie súvisiace s infúziou sa majú liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s akýmkoľvek z nasledujúcich stavov: východiskový stav výkonnosti ECOG vyšší alebo rovný 2; aktívne mozgové alebo leptomeningeálne metastázy; aktívne autoimunitné ochorenie alebo anamnéza autoimunitného ochorenia, ktoré môže relapsovať; akýkoľvek stav vyžadujúci systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; aktívna alebo neliečená HIV infekcia; neliečení prenášači hepatitídy B alebo hepatitídy C; intersticiálna choroba pľúc v anamnéze; podanie živej vakcíny počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; infekcia vyžadujúca systémovú liečbu v priebehu 14 dní pred podaním skúšanej liečby; anamnéza závažnej precitlivenosti na inú monoklonovú protilátku. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tislelizumab v týchto populáciách používať opatrne po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika na individuálnom základe.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Každý ml tohto lieku obsahuje 0,069 mmol (alebo 1,6 mg) sodíka. Tento liek obsahuje 16 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tevimbra sa má riediť v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka (pozri časť 6.6).

Polysorbát 20

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 20 v každom ml koncentrátu, čo zodpovedá 4 mg v dvoch 10 ml injekčných liekovkách na jednu infúziu lieku Tevimbra. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Je potrebné vziať to do úvahy u pacientov so známymi alergiami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tislelizumab je humanizovaná monoklonová protilátka, ktorá sa vylučuje z obehu katabolizmom. Formálne farmakokinetické interakčné štúdie sa ako také neuskutočnili. Keďže monoklonové protilátky nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP) alebo inými, lieky metabolizujúcimi enzýmami, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov súbežne podávanými liekmi ovplyvní farmakokinetiku tislelizumabu.

Pred začatím liečby tislelizumabom sa nemajú používať systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva s výnimkou nízkych dávok systémového kortikosteroidu (10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu), pretože môžu interferovať s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou tislelizumabu. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby tislelizumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Kortikosteroidy sa môžu

použiť aj na premedikáciu, keď sa tislelizumab používa v kombinácii s chemoterapiou, ako antiemetická profylaxia a/alebo na zmiernenie nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Tislelizumab sa nemá používať u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke tislelizumabu používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktorých výsledkom je menej ako 1 % gravidít).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití tislelizumabu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku môže tislelizumab spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s tislelizumabom sa neuskutočnili. Na myšacích modeloch gravidity sa však preukázalo, že blokáda PD-1/PD-L1 signálu narúša toleranciu k plodu a vo zvýšenej miere má za následok potrat plodu.

Je známe, že ľudské IgG4 (imunoglobulíny) prechádzajú placentárnou bariérou. Preto má tislelizumab, ktorý je variantom IgG4, potenciál preniesť sa z matky na vyvíjajúci sa plod. Ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod.

Tislelizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tislelizumab vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú známe ani jeho účinky na dojčených novorodencov/dojčatá a na tvorbu mlieka.

Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií lieku Tevimbra u dojčených novorodencov/dojčiat je potrebné ženy poučiť, aby počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch tislelizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s tislelizumabom. Na základe 3-mesačnej štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa nezistili žiadne významné účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány u opíc makakov, keď sa tislelizumab podával v dávkach 3, 10 alebo 30 mg/kg každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaní dávok) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tevimbra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola po podaní tislelizumabu hlásená únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tislelizumabu v monoterapii je založená na súhrnných údajoch od 1 952 pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorí dostávali tislelizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne. Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) boli anémia (27,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (24,7 %),

únavu (24,6 %) a zvýšená alanínaminotransferáza (22,0 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3./4. stupňa (≥ 2 %) boli anémia (4,8 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (3,7 %), pneumónia (3,6 %), hyponatrémia (2,9 %), zvýšený bilirubín v krvi (2,8 %), hypertenzia (2,4 %) a únavu (2,1 %). 1,1 % pacientov malo nežiaduce reakcie s následkom smrti. Nežiaduce reakcie s následkom smrti boli pneumónia (0,61 %), pneumonitída (0,10 %), hepatitída (0,10 %), trombocytopénia (0,05 %), dyspnoe (0,05 %) a znížená chuť do jedla (0,05 %). Spomedzi 1 952 pacientov bolo 40,7 % exponovaných tislelizumabu dlhšie ako 6 mesiacov a 24,7 % bolo exponovaných dlhšie ako 12 mesiacov.

Bezpečnosť tislelizumabu podávaného v kombinácii s chemoterapiou je založená na údajoch od 1 950 pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorí dostávali 200 mg tislelizumabu každé 3 týždne, s výnimkou štúdie BGB A317-315, kde pacienti dostávali tislelizumab v dávke 400 mg raz za 6 týždňov ako adjuvantnú liečbu po neoadjuvantnej liečbe a chirurgickom zákroku. Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli neutropénia (71,6 %), anémia (67,2 %), trombocytopénia (48,7 %), nauzea (43,3 %), únavu (40,8 %), znížená chuť do jedla (40,1 %), zvýšená alanínaminotransferáza (30,6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (30,3 %), vyrážka (21,4 %) a hnačka (20,3 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3./4. stupňa (≥ 2 %) boli neutropénia (45,2 %), anémia (14,5 %), trombocytopénia (14,1 %), hyponatrémia (4,6 %), hypokalémia (4,5 %), únavu (4,2 %), pneumónia (4,0 %), lymfopénia (3,1 %), vyrážka (2,9 %), znížená chuť do jedla (2,6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (2,2 %), zvýšená alanínaminotransferáza (2,1 %). 1,3 % pacientov malo nežiaduce reakcie s následkom smrti. Nežiaduce reakcie s následkom smrti boli pneumónia (0,50 %), pneumonitída (0,30 %), dyspnoe (0,20 %), myokarditída (0,20 %), hepatitída (0,05 %), trombocytopénia (0,05 %), kolitída (0,05 %), hypokalémia (0,05 %) a myozitída (0,05 %). Spomedzi 1 950 pacientov bolo 56,5 % vystavených tislelizumabu 6 mesiacov alebo dlhšie a 31,9 % bolo vystavených 12 mesiacov alebo dlhšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené zo súhrnných údajov od pacientov liečených liekom Tevimbra v monoterapii (N = 1 952) a v kombinácii s chemoterapiou (N = 1 950) sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov v MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie s liekom Tevimbra v monoterapii (N = 1 952) a v kombinácii s chemoterapiou (N = 1 950)

	Tislelizumab v monoterapii N = 1 952	Tislelizumab plus chemoterapia N = 1 950
Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie (Všetky stupne)	Kategória frekvencie (Všetky stupne)
Infekcie a nákazy		
Pneumónia ¹	Časté*	Veľmi časté*
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia ²	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopénia ³	Veľmi časté*	Veľmi časté*
Neutropénia ⁴	Časté	Veľmi časté
Lymfopénia ⁵	Časté	Veľmi časté
Hemofagocytová lymfohistiocytóza	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému		
Sjögrenov syndróm	#	Menej časté
Poruchy endokrinného systému		
Hypotyreóza ⁶	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertyreóza ⁷	Časté	Časté
Tyreoiditída ⁸	Časté	Menej časté
Adrenálna insuficiencia ⁹	Menej časté	Menej časté
Hypofyzitída ¹⁰	Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hyperglykémia ¹¹	Časté	Veľmi časté
Hyponatriémia ¹²	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia ¹³	Časté	Veľmi časté*
Diabetes mellitus ¹⁴	Menej časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Guillainov-Barrého syndróm	Zriedkavé	Zriedkavé
Encefalitída ¹⁵	#	Zriedkavé
Myasténia gravis	#	Zriedkavé
Poruchy oka		
Uveitída ¹⁶	Menej časté	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Myokarditída ¹⁷	Menej časté	Časté*
Perikarditída	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev		
Hypertenzia ¹⁸	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Časté*	Časté*
Pneumonitída ¹⁹	Časté*	Časté*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka ²⁰	Veľmi časté	Veľmi časté
Stomatitída ²¹	Časté	Časté
Pankreatitída ²²	Menej časté	Časté
Kolitída ²³	Menej časté	Časté
Celiakia	Zriedkavé	#
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Hepatitída ²⁴	Časté*	Časté*

Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ²⁵	Veľmi časté	Veľmi časté
Pruritus	Veľmi časté	Veľmi časté
Vitiligo ²⁶	Menej časté	Menej časté
Multiformný erytém	Menej časté	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Zriedkavé	#
Toxická epidermálna nekrolýza ²⁷	Neznáme*	Neznáme*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Artralgia	Časté	Veľmi časté
Myalgia	Časté	Časté
Myozitída ²⁸	Menej časté	Menej časté*
Artritída ²⁹	Menej časté	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Nefritída ³⁰	Menej časté	Menej časté
Neinfekčná cystitída ³¹	Zriedkavé	#
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ³²	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia ³³	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté*	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená alanínaminotransferáza	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšený bilirubín v krvi ³⁴	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté	Časté
Zvýšený kreatinín v krvi	Časté	Veľmi časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Reakcia súvisiaca s infúziou ³⁵	Časté	Časté
¹ Pneumónia zahŕňa preferované termíny (PTs): pneumónia, infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna pneumónia, mykotická pneumónia, pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> , bronchopulmonálna aspergilóza, kandidová pneumónia, mykoplazmová pneumónia, stafylokoková pneumónia a vírusová pneumónia. ² Anémia zahŕňa PTs: anémia a znížený hemoglobín. ³ Trombocytopénia zahŕňa PTs: trombocytopénia, znížený počet trombocytov a imunitná trombocytopénia. ⁴ Neutropénia zahŕňa PTs: neutropénia a znížený počet neutrofilov. ⁵ Lymfopénia zahŕňa PTs: lymfopénia, znížený počet lymfocytov a znížený podiel lymfocytov v percentách. ⁶ Hypotyreóza zahŕňa PTs: hypotyreóza, zvýšené protilátky proti štítnej žľaze, imunitne podmienená hypotyreóza, znížené hormóny štítnej žľazy, znížený tyroxín, znížený voľný tyroxín, znížený voľný trijódtyronín, znížený trijódtyronín, primárna hypotyreóza, centrálna hypotyreóza a znížený tyroxín. ⁷ Hypertyreóza zahŕňa PTs: znížený tyreotropný hormón v krvi, hypertyreóza, imunitne podmienená hypertyreóza, zvýšený voľný tyroxín, zvýšený tyroxín, zvýšený voľný trijódtyronín a zvýšený trijódtyronín. ⁸ Tyreoiditída zahŕňa PTs: tyreoiditída, autoimunitná tyreoiditída, imunitne podmienená tyreoiditída, tichá tyreoiditída a subakútna tyreoiditída. ⁹ Adrenálna insuficiencia zahŕňa PTs: Addisonova choroba, adrenálna insuficiencia, deficit glukokortikoidov, imunitne podmienená adrenálna insuficiencia, primárna adrenálna insuficiencia a sekundárna adrenokortikálna insuficiencia. ¹⁰ Hypofyzitída zahŕňa PTs: hypofyzitída a hypopituitarizmus. ¹¹ Hyperglykémia zahŕňa PTs: hyperglykémia a zvýšená hladina glukózy v krvi. ¹² Hyponatriémia zahŕňa PTs: hyponatriémia a znížená hladina sodíka v krvi. ¹³ Hypokaliémia zahŕňa PTs: hypokaliémia a znížená hladina draslíka v krvi. ¹⁴ Diabetes mellitus zahŕňa PTs: diabetes mellitus, diabetická ketoacidóza, diabetická ketóza, ketoacidóza, diabetes mellitus 1. typu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých. ¹⁵ Encefalitída zahŕňa PT: imunitne podmienená encefalitída. ¹⁶ Uveitída zahŕňa PTs: chorioretinitída, iridocyklitída, uveitída a iritída, ¹⁷ Myokarditída zahŕňa PTs: myokarditída, imunitne podmienená myokarditída a autoimunitná myokarditída. ¹⁸ Hypertenzia zahŕňa PTs: hypertenzia, zvýšený krvný tlak a esenciálna hypertenzia. ¹⁹ Pneumonitída zahŕňa PTs: pneumonitída, imunitne podmienená choroba pľúc, intersticiálne pľúcne procesy a organizujúca pneumónia.		

20	Hnačka zahŕňa PTs: hnačka a časté vyprázdňovanie.
21	Stomatitída zahŕňa PTs: stomatitída, vredy v ústach, erózia orálnej sliznice a afty.
22	Pankreatitída zahŕňa PTs: zvýšená amyláza, zvýšená lipáza, pankreatitída a akútna pankreatitída.
23	Kolitída zahŕňa PTs: autoimunitná kolitída, kolitída, ulcerózna kolitída a imunitne podmienená enterokolitída.
24	Hepatitída zahŕňa PTs: hepatitída, poškodenie pečene vyvolané liekmi, hepatotoxicita, abnormálne výsledky funkčných pečenevých testov, imunitne podmienená hepatitída a poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída.
25	Vyrážky zahŕňajú PTs: vyrážka, makulopapulózna vyrážka, ekzém, erytematózna vyrážka, dermatitída, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, autoimunitná dermatitída, alergická dermatitída, exfoliačná dermatitída, papulózna vyrážka, žihľavka, erytém, exfoliácia kože, liekový exantém, makulárna vyrážka, psoriáza, pustulózná vyrážka, akneiformná dermatitída, svrbivá dermatitída, lichenoidná keratóza, dermatitída rúk, imunitne podmienená dermatitída, folikulárna vyrážka, erythema nodosum a pemfigoid.
26	Vitiligo zahŕňa PTs: leukoderma, depigmentácia kože, hypopigmentácia kože a vitiligo.
27	Skúsenosti po uvedení na trh.
28	Myozitída zahŕňa PTs: myozitída, rabdomyolýza a imunitne podmienená myozitída.
29	Artritída zahŕňa PTs: artritída, polyartritída a imunitne podmienená artritída.
30	Nefritída zahŕňa PT: nefritída, fokálna segmentálna glomeruloskleróza, membranózna glomerulonefritída, imunitne podmienené ochorenie obličiek, tubulointersticiálna nefritída a imunitne podmienená nefritída.
31	Neinfekčná cystitída zahŕňa PTs: neinfekčná cystitída a imunitne podmienená cystitída. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady imunitne podmienenej cystitídy.
32	Únava zahŕňa PTs: únava, asténia, malátnosť, zníženie fyzickej kondície a letargia.
33	Pyrexia zahŕňa PTs: zvýšená telesná teplota a pyrexia.
34	Zvýšený bilirubín v krvi zahŕňa PTs: zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubín, zvýšený nekonjugovaný bilirubín v krvi a hyperbilirubinémia.
35	Reakcia súvisiaca s infúziou zahŕňa PTs: anafylaktická reakcia, zimnica, edém rohovky, alergická dermatitída, polieková erupcia, precitlivosť na liek, edém tváre, opuch d'asien, precitlivosť, obštrukcia hrtana, edém hrtana, edém pier, opuch pier, opuch úst, alergický pruritus, vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, pruritická vyrážka, alergická rinitída, opuch tváre, edém jazyka, precitlivosť typu I, urtikária, reakcia súvisiaca s infúziou a precitlivosť súvisiaca s infúziou.
*	Vrátane následkov smrti
#	Nenahlásené v tomto združenom nastavení

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalej uvedené údaje vyjadrujú informácie o významných nežiaducich reakciách pri monoterapii tislelizumabom v klinických štúdiách. Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách na tislelizumab pri podávaní v kombinácii s chemoterapiou sú uvedené, ak boli zaznamenané klinicky relevantné rozdiely v porovnaní s monoterapiou tislelizumabom.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 5,1 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (1,3 %), 2. stupňa (2,1 %), 3. stupňa (1,3 %), 4. stupňa (0,3 %) a 5. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 4,1 mesiacov (rozmedzie: 1,0 deň až 55,0 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,8 mesiacov (rozmedzie: 7,0 dní až 33,7 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 1,8 % pacientov a prerušená u 1,9 % pacientov. Pneumonitída bola vyliečená u 47,0 % pacientov.

U pacientov, ktorí boli liečení tislelizumabom v monoterapii sa pneumonitída vyskytla častejšie u pacientov s predchádzajúcim ožiarением hrudníka v anamnéze (8,4 %) ako u pacientov, ktorí v minulosti neabsolvovali ožiarenie hrudníka (3,6 %).

Pneumonitída sa vyskytovala u 11,2 % pacientov s NSCLC liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou. U pacientov s NSCLC liečených tislelizumabom v monoterapii sa pneumonitída vyskytovala u 8,3 % pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 1,2 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,2 %), 3. stupňa (0,6 %) a 4. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 22,0 dní (rozmedzie: 1,0 deň až 4,1 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,1 mesiacov (rozmedzie: 6,0 dní až 6,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola z dôvodu imunitne podmienenej hepatitídy natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,8 % pacientov. Hepatitída bola vyliečená u 60,9 % pacientov.

Imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie vyskytli u 12,6 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (7,7 %), 2. stupňa (3,7 %), 3. stupňa (1,0 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,5 mesiacov (rozmedzie: 1,0 dní až 36,1 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,1 mesiacov (rozmedzie: 1,0 dní až 36,7 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 1,3 % pacientov. Nežiaduce kožné reakcie boli vyliečené u 72,0 % pacientov.

Prípady SJS a TEN boli hlásené po uvedení lieku na trh, niektoré s fatálnym výsledkom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená kolitída vyskytla u 0,6 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,4 %) a 3. stupňa (0,2 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 6,0 mesiacov (rozmedzie: 6,0 dní až 26,5 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 28,0 dní (rozmedzie: 9,0 dní až 26,7 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená bola u 0,4 % pacientov. Kolitída bola vyliečená u 81,8 % pacientov.

Imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza vyskytla u 0,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,3 %), 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,5 mesiacov (rozmedzie: 15,0 dní až 39,3 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,2 mesiacov (rozmedzie: 5,0 dní až 5,2 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,2 % pacientov a prerušená u 0,5 % pacientov. Myozitída/rabdomyolýza bola vyliečená u 75,0 % pacientov.

Endokrinopatie súvisiace s imunitou

Poruchy štítnej žľazy

Hypotyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypotyreóza vyskytla u 13,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (6,4 %), 2. stupňa (7,3 %), 3. stupňa (0,1 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu prípadu bol 4,0 mesiacov (rozmedzie: 1,0 dní až 29,9 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 2,1 mesiacov (rozmedzie: 2,0 dní až 27,0 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená bola u 0,6 % pacientov. Hypotyreóza bola vyliečená u 36,4 % pacientov.

Hypertyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypertyreóza vyskytla u 5,1 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (4,4 %) a 2. stupňa (0,7 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,1 mesiacov (rozmedzie: 6,0 dní až 39,4 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,4 mesiacov (rozmedzie: 8,0 dní až 22,1 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená bola u 0,3 % pacientov. Hypertyreóza bola vyliečená u 77,0 % pacientov.

Tyreoiditída:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa tyreoiditída vyskytla u 1,1 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,5 %) a 2. stupňa (0,6 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,0 mesiacov (rozmedzie: 14,0 dní až 20,7 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,0 mesiacov (rozmedzie: 20,0 dní až 15,3 mesiacov). Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,2 % pacientov. Tyreoiditída bola vyliečená u 38,1 % pacientov.

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa adrenálna insuficiencia vyskytla u 0,5 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 10,3 mesiacov (rozmedzie: 1,4 mesiacov až 16,9 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 1,9 mesiacov (rozmedzie: 30,0 dní až 13,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,4 % pacientov. Adrenálna insuficiencia bola vyliečená u 30,0 % pacientov.

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypofyzitída (2. stupeň) vyskytla u 0,3 % pacientov.

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 9,0 mesiacov (rozmedzie: 22,0 dní až 16,2 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 2,3 mesiacov (len 1 vyliečený prípad). Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a liečba tislelizumabom nebola prerušená u žiadneho pacienta. Hypofyzitída sa vyliečila u 20,0 % pacientov.

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 0,6 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 6,5 mesiacov (rozmedzie: 1,1 dní až 36,1 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 22,0 dní (rozmedzie: 5,0 dní až 3,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo prerušená u 0,2 % pacientov a prerušená u 0,2 % pacientov. Diabetes mellitus 1. typu bol vyliečený u 8,3 % pacientov.

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia vyskytli u 0,2 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,1 %) a 3. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,5 mesiacov (rozmedzie: 15,0 dní až 12,1 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 9,0 dní (rovnako pre 2 vyliečené udalosti). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,1 % pacientov. Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia boli vyliečené u 50,0 % pacientov.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myokarditída vyskytla u 0,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,4 %), 2. stupňa (0,2 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,6 mesiacov (rozmedzie: 14,0 dní až 33,6 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 1,2 mesiacov (rozmedzie: 4,0 dní až 15,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,4 % pacientov a prerušená u 0,4 % pacientov. Myokarditída bola vyliečená u 60,0 % pacientov.

Myokarditída sa vyskytovala u 1,2 % pacientov liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou vrátane udalostí 5. stupňa (0,2 %).

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby tislelizumabom: exokrinná pankreatická insuficiencia

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 3,0 % pacientov, vrátane udalostí 3. stupňa (0,1 %). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,1 % pacientov.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anafylaxie vrátane anafylaktickej reakcie a anafylaktického šoku.

Odchýlky laboratórnych vyšetrení

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite 3. alebo 4. stupňa nasledovný: 0,1 % z dôvodu zvýšeného hemoglobínu, 4,4 % z dôvodu zníženého hemoglobínu, 0,9 % z dôvodu zníženého počtu leukocytov, 8,9 % z dôvodu zníženého počtu lymfocytov, 0,2 % z dôvodu zvýšeného počtu lymfocytov, 2,1 % z dôvodu zníženého počtu neutrofilov, 1,3 % z dôvodu zníženého počtu trombocytov, 2,6 % z dôvodu zvýšenej alanínaminotransferázy, 0,3 % z dôvodu zníženého albumínu, 2,7 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 4,8 % z dôvodu zvýšenej aspartátaminotransferázy, 2,8 % z dôvodu zvýšeného bilirubínu, 1,9 % z dôvodu zvýšenej kreatínkinázy, 1,2 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 4,4 % z dôvodu zvýšenej glukózy, 0,5 % z dôvodu zníženej glukózy, 0,9 % z dôvodu zvýšeného draslíka, 2,9 % z dôvodu zníženého draslíka, 0,1 % z dôvodu zvýšeného sodíka, 6,5 % z dôvodu zníženého sodíka.

U pacientov liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite 3. alebo 4. stupňa nasledovný: 14,2 % z dôvodu zníženého hemoglobínu, 23,3 % z dôvodu zníženého počtu leukocytov, 17,9 % z dôvodu zníženého počtu lymfocytov, 0,1 % z dôvodu zvýšeného počtu lymfocytov, 47,2 % z dôvodu zníženého počtu neutrofilov, 14,1 % z dôvodu zníženého počtu krvných doštičiek, 3,5 % z dôvodu zvýšenej alanínaminotransferázy, 0,5 % z dôvodu zníženého albumínu, 0,8 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 3,1 % z dôvodu zvýšenej aspartátaminotransferázy, 2,0 % z dôvodu zvýšeného bilirubínu, 2,3 % z dôvodu zvýšenej kreatínkinázy, 1,8 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 0,5 % z dôvodu zníženej glukózy, 1,2 % z dôvodu zvýšenej glukózy, 1,3 % z dôvodu zvýšeného draslíka, 7,6 % z dôvodu zníženého draslíka, 0,3 % z dôvodu zvýšeného sodíka, 11,5 % z dôvodu zníženého sodíka.

Imunogenicitá

Z 3 614 pacientov s protilátkami proti liečivu (*antidrug antibodies*, ADA) bolo 21,1 % pacientov pozitívnych na ADA vyvolané liečbou a neutralizujúce protilátky (*neutralising antibodies*, NABs) boli zistené u 0,9 % pacientov. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že stav ADA bol štatisticky významnou kovariančnou hodnotou klírensu; zdá sa však, že prítomnosť ADA vyvolaných liečbou proti tislelizumabu nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo účinnosť.

U pacientov hodnotiteľných na ADA, ktorí dostávali 200 mg raz za 3 týždne ako monoterapiu alebo v kombinácii s chemoterapiou (vrátane adjuvantnej dávky 400 mg raz za 6 týždňov pri resekovateľnom NSCLC), sa pri porovnaní ADA pozitívnej populácie s ADA negatívnou populáciou pozoroval nasledujúci výskyt nežiaducich udalostí (NU) v uvedenom poradí: NU $\geq$ 3. stupňa 52,5 % oproti 42,1 %, závažné nežiaduce udalosti (závažné NU) 39,0 % oproti 31,8 %, NU vedúce k ukončeniu

liečby tislelizumabom 12,3 % oproti 11,4 % (v prípade monoterapie); NU ≥ 3 . stupňa 80,0 % oproti 78,6 %, závažné NU 43,3 % oproti 41,0 %, NU vedúce k ukončeniu liečby tislelizumabom 13,6 % oproti 13,5 % (v prípade kombinovanej liečby).

Pacienti, u ktorých sa vyskytli ADA vyvolané liečbou, mali tendenciu mať na začiatku liečby zhoršený celkový zdravotný stav a prejavy ochorenia, čo môže viesť k nesprávnej interpretácii analýzy parametrov bezpečnosti. Dostupné údaje neumožňujú vyvodiť pevné závery o možných vzorcoch nežiaducich účinkov lieku.

Starší pacienti

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti pri liečbe tislelizumabom v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou medzi pacientmi vo veku <65 rokov a pacientmi vo veku medzi 65 až 74 rokov. Údaje o pacientoch vo veku 75 rokov a starších sú veľmi obmedzené na vyvodenie záverov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní tislelizumabom. V prípade predávkovania je potrebné u pacientov pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich liekových reakcií a okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické činidlá, monoklonové protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FF09

Mechanizmus účinku

Tislelizumab je variant monoklonovej protilátky humanizovaného imunoglobulínu G4 proti PD-1, viažuci sa na extracelulárnu doménu ľudského PD-1. Kompetitívne blokuje väzbu PD-L1 aj PD-L2, inhibuje negatívny signál sprostredkovaný PD-1 a zvyšuje funkčnú aktivitu v T bunkách v *in vitro* bunkových testoch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Prvolíniová liečba neskvamózneho NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tislelizumabu v kombinácii s platinou-pemetrexedom v porovnaní so samotnou platinou-pemetrexedom ako prvolíniovej liečby u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s lokálne pokročilým neskvamóznym NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo ktorí mali metastatický neskvamóznym NSCLC.

Štúdia nezahrňala pacientov s aktívnymi mozgovými alebo leptomeningeálnymi metastázami, známymi mutáciami EGFR alebo translokáciami ALK senzitívnymi na dostupnú cieleňú liečbu inhibítormi, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (> 10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami.

Celkovo bolo randomizovaných 334 pacientov (2:1), ktorí dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii pemetrexedom 500 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinou 75 mg/m² (skupina T+PP, N = 223) alebo pemetrexed 500 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinu 75 mg/m² (skupina PP, N = 111). Voľba platiny (cisplatiny alebo karboplatiny) bola na zvážení skúšajúceho.

Liečba sa podávala v 3-týždňovom cykle. Po podaní 4, 5 alebo 6 cyklov chemoterapie alebo tislelizumabu v kombinácii s chemoterapiou podľa uváženia skúšajúceho, pacienti v skupine T+PP dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii s pemetrexedom 500 mg/m² v 3-týždňovom cykle až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity; pacienti v skupine PP dostávali samotný pemetrexed 500 mg/m² až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity a pacienti s progresiou ochorenia potvrdenou nezávislým kontrolným výborom (*Independent Review Committee*, IRC) dostali možnosť prejsť na monoterapiu tislelizumabom v 3-týždňovom cykle.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádorových bunkách (*tumour cells*, TC) (< 1 % oproti 1 % až 49 % oproti ≥ 50 %) a štádia ochorenia (IIIB oproti IV), ako je klasifikované podľa American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydanie Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov, potom každých 9 týždňov počas ďalších 6 mesiacov, a potom každých 12 týždňov.

Charakteristiky pacientov v štúdiu BGB-A317-304 pri zaradení boli: priemerný vek 61 rokov (rozmedzie: 25 až 75), 29 % vek 65 rokov alebo starší; 74 % mužov; 100 % ázijská rasa (všetci zaradení v Číne); 23,4 % s ECOG PS 0 a 76,6 % s ECOG PS 1; 18,3 % so štádiom IIIB; 26,6 % s neznámym stavom translokácie ALK a 73,4 % s negatívnou translokáciou ALK; 36,2 % neboli nikdy fajčiarimi; 5,4 % s metastázami v mozgu. Charakteristiky veku, pohlavia, ECOG PS, štádia ochorenia, fajčenia, skóre PD-L1 TC a predchádzajúcej protinádorovej liečby boli medzi liečebnými skupinami vyvážené.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené IRC podľa RECIST v1.1 v analýze podľa zámeru liečiť (*intent to treat*, ITT). Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (*overall survival*, OS), objektívnu mieru odpovede (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede (*duration of response*, DoR) podľa IRC a podľa skúšajúceho.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ v predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 23. januára 2020), čo ukazuje na štatisticky významné zlepšenie PFS s T+PP v porovnaní s PP. Stratifikovaný pomer rizika bol 0,65 (95 % IS: 0,47; 0,91; p = 0,0054) s mediánom PFS 9,7 mesiacov s T+PP a 7,6 mesiacov s PP. Medián dĺžky sledovania OS podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 9,9 mesiacov v skupine T+PP a 9,7 mesiacov v skupine PP.

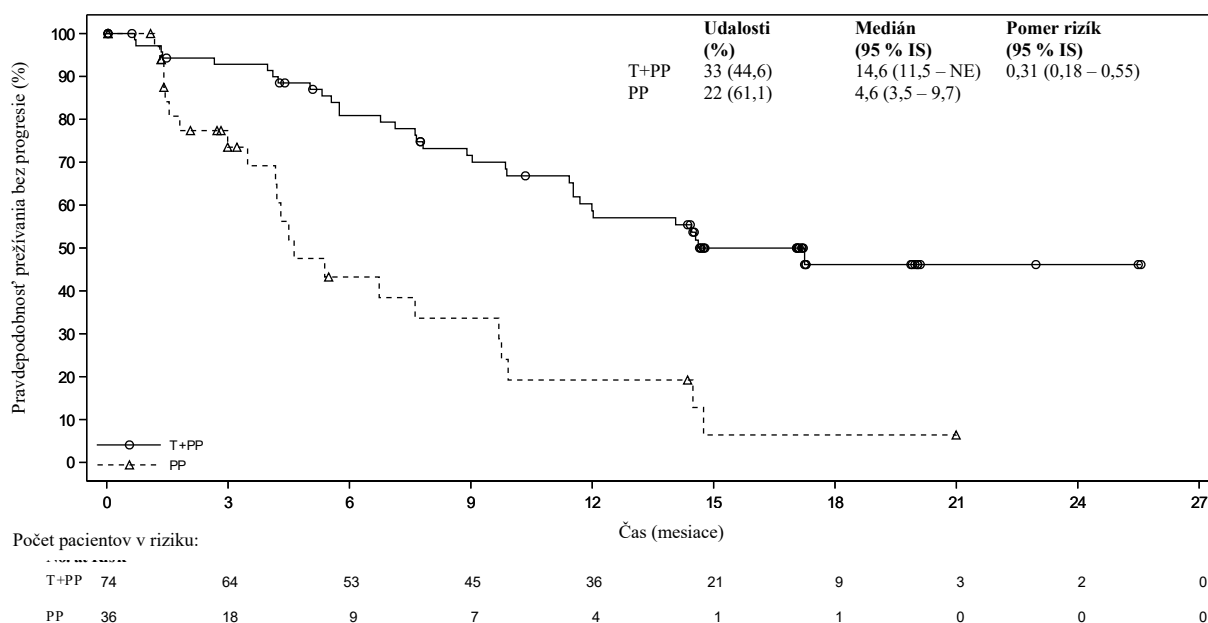
Výsledky účinnosti zo záverečnej analýzy (dátum ukončenia zberu údajov 26. októbra 2020) boli v súlade s výsledkami predbežnej analýzy. V záverečnej analýze bol medián dĺžky sledovania OS podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie 18,4 mesiacov v skupine T+PP a 18,0 mesiacov v skupine PP.

Spomedzi 334 pacientov v štúdiu BGB-A317-304 malo 110 (33 %) pacientov expresiu PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 50 %. Z nich 74 pacientov bolo v skupine s tislelizumabom plus chemoterapiou a 36 pacientov bolo v skupine s placebom plus chemoterapiou. Výsledky účinnosti u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 50 % zo záverečnej analýzy sú uvedené v tabuľke 3 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

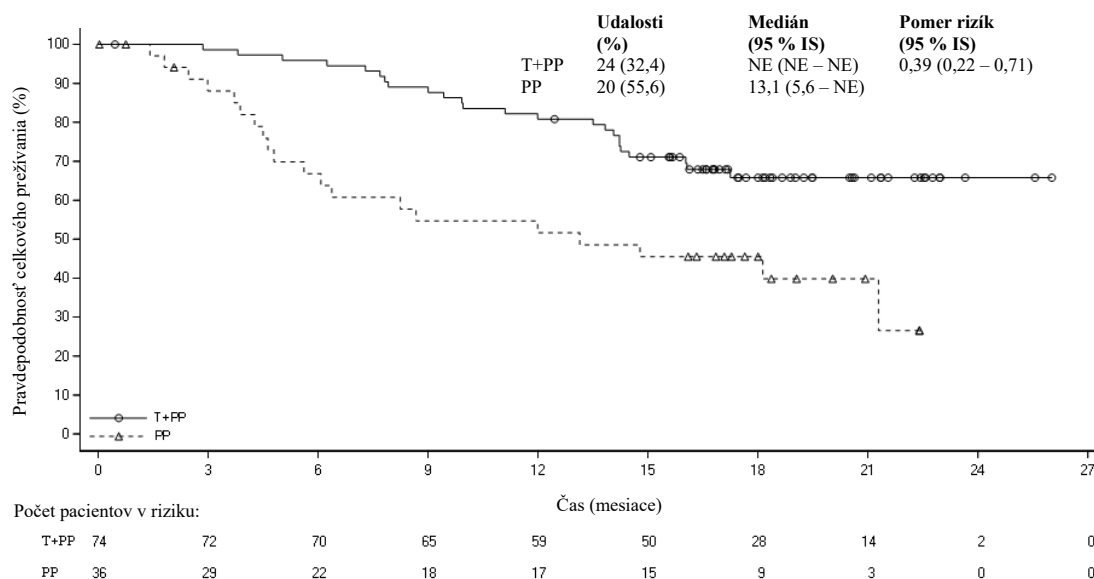
Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab plus emetrexed plus latina (N = 74)	Pemetrexed plus latina (N = 36)
PFS		
Udalosti, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Úmrtia, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,39 (0,22; 0,71)	
Najlepšia celková odpoveď, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % IS ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
DoR^b		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = prežívanie bez progresie; IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie; ORR = celková odpoveď; DoR = trvanie odpovede; NE = nehodnotiteľné.		
Mediány boli odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou s 95 % IS odhadnutou pomocou metódy Brookmeyera a Crowleyho.		
^a Pomer rizík sa odhadol zo stratifikovaného Coxovho modelu so skupinou pemetrexed+platina ako referenčnou skupinou a so stratifikáciou podľa štádia ochorenia (IIIB oproti IV).		
^b Hodnota PFS bola založená na hodnotení IRC a hodnoty ORR/DoR boli založené na odpovedi potvrdenej IRC.		
^c 95 % IS sa vypočítal pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.		

Obrázok 1 Kaplan-Meierov graf PFS v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$



Obrázok 2 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$



Prvolíniová liečba skvamózneho NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tislelizumabu v kombinácii s paklitaxelom + karboplatinou alebo nab-paklitaxelom + karboplatinou so samotným paklitaxelom a karboplatinou ako prvolíniová liečba u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s lokálnym pokročilým skvamóznym NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo mali metastatický skvamózny NSCLC.

Štúdia vylúčila pacientov s aktívnymi mozgovými alebo leptomeningeálnymi metastázami, známymi mutáciami EGFR alebo translokáciami ALK senzitívnymi na dostupnú cieľnú liečbu inhibítormi, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (> 10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami.

Celkovo bolo randomizovaných 360 pacientov (1:1:1), ktorí dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii s paklitaxelom 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina T+PC, N = 120) alebo tislelizumab 200 mg v kombinácii s nab-paklitaxelom 100 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina T+nPC, N = 119) alebo paklitaxelom 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina PC, N = 121).

Liečba sa podávala v 3-týždňovom cykle, kým pacient nedokončil 4 až 6 cyklov liečby chemoterapiou alebo tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti v skupinách T+nPC a T+PC dostávali tislelizumab až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti v skupine PC s progresiou ochorenia dostali možnosť prejsť na monoterapiu tislelizumabom v 3-týždňovom cykle.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádorových bunkách (TC) ($< 1\%$ oproti 1% až 49% oproti $\geq 50\%$) a štádia choroby (IIIB oproti IV), ako je klasifikované podľa American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydanie Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov, potom každých 9 týždňov počas zvyšku prvého roka a potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia.

Charakteristiky študovanej populácie pri zaradení boli: priemerný vek 62,0 rokov (rozmedzie: 34 až 74), 35,3 % vek 65 rokov alebo starší; 91,7 % mužov; 100 % ázijská rasa (všetci zaradení v Číne), 23,6 % s ECOG PS 0 a 76,4 % s ECOG PS 1; 33,9 % s diagnózou štádia IIIB a 66,1 % so štádiom IV na začiatku liečby; 16,4 % neboli nikdy fajčiarmi; 38,3 % so skóre PD-L1 TC <1 %, 25,3 % so skóre PD-L1 TC ≥1 % a ≤49 %, 34,7 % so skóre PD-L1 TC ≥50 %. Charakteristiky veku, pohlavia, ECOG PS, štádia ochorenia, fajčenia, skóre PD-L1 TC a predchádzajúcej protinádorovej liečby boli medzi liečebnými skupinami vyvážené.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa RECIST v1.1 v analýze ITT, ktorá sa mala testovať postupne v skupinách T+PC oproti PC a v skupinách T+nPC oproti PC. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS), celkovú odpoveď (ORR) a trvanie odpovede (DoR) podľa IRC a podľa skúšajúceho.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ pri predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 6. decembra 2019), čo ukazuje štatisticky významné zlepšenie PFS s tislelizumabom v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou (skupina T+PC) a tislelizumabom v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou (skupina T+nPC) v porovnaní so samotnými paklitaxelom a karboplatinou (skupina PC). Stratifikovaný HR (skupina T+PC oproti skupine PC) bol 0,48 (95 % IS: 0,34; 0,69; p <0,0001). Stratifikovaný HR (skupina T+nPC oproti skupine PC) bol 0,45 (95 % IS: 0,32; 0,64; p <0,0001). Medián PFS bol 7,6 mesiacov v skupine T+PC, 7,6 mesiacov v skupine T+nPC a 5,4 mesiacov v skupine PC. Medián dĺžky sledovania OS podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 8,8 mesiacov v skupine T+PC, 8,8 mesiacov v skupine T+nPC a 8 mesiacov v skupine PC.

Záverečná analýza (dátum ukončenia zberu údajov 30. septembra 2020) ukázala výsledky v súlade s predbežnou analýzou. V záverečnej analýze bol medián dĺžky sledovania OS podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie 18,8 mesiacov v skupine T+PC, 18,9 mesiacov v skupine T+nPC a 18,1 mesiacov v skupine PC.

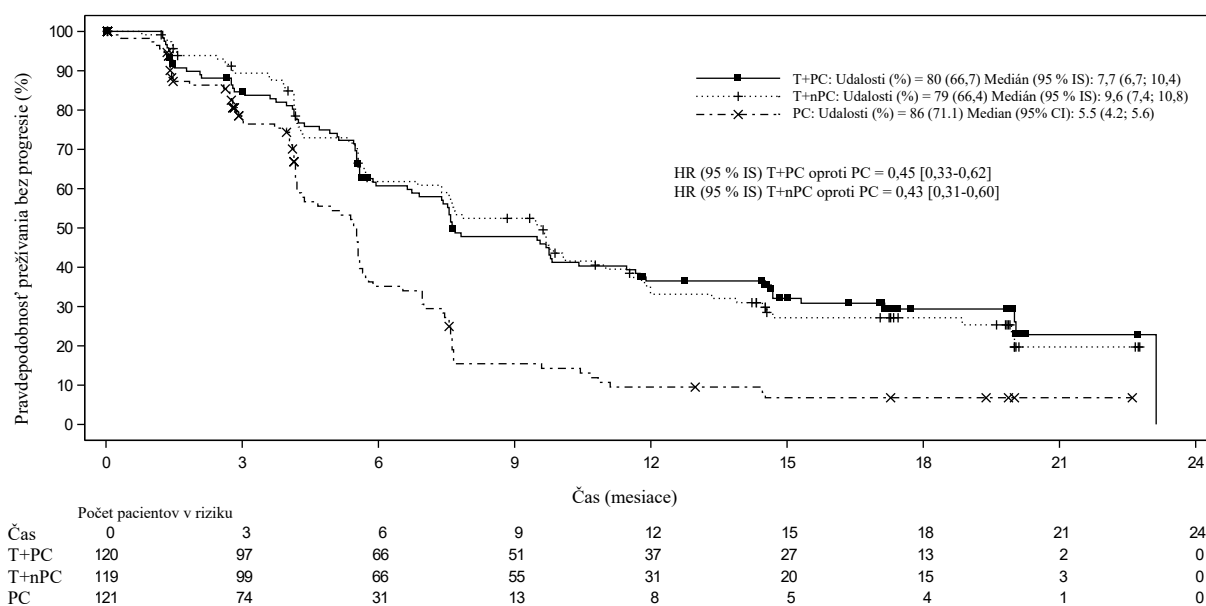
Výsledky účinnosti pre záverečnú analýzu sú uvedené v tabuľke 4, na obrázku 3 a na obrázku 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti v BGB-A317-307

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab plus paklitaxel plus karboplatina (N = 120)	Tislelizumab plus nab-aklitaxel plus karboplatina (N = 119)	Paklitaxel plus karboplatina (N = 121)
PFS			
Udalosti, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Úmrtia, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifikovaný pomer rizík (95 % IS)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % IS	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
DoR^b			
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = prežívanie bez progresie; IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie; ORR = celková odpoveď; DoR = trvanie odpovede; NE = nehodnotiteľné.			
^a Stratifikovaný podľa stratifikačných faktorov: štádium ochorenia (IIIB oproti IV) a expresia PD-L1 v nádorových bunkách (≥ 50 % TC oproti 1 % až 49 % TC oproti < 1 % TC).			
^b Hodnota PFS bola založená na hodnotení IRC a hodnoty ORR/DoR boli založené na odpovedi potvrdenej IRC.			

Obrázok 3 Kaplanov-Meierov graf PFS v BGB-A317-307 podľa IRC

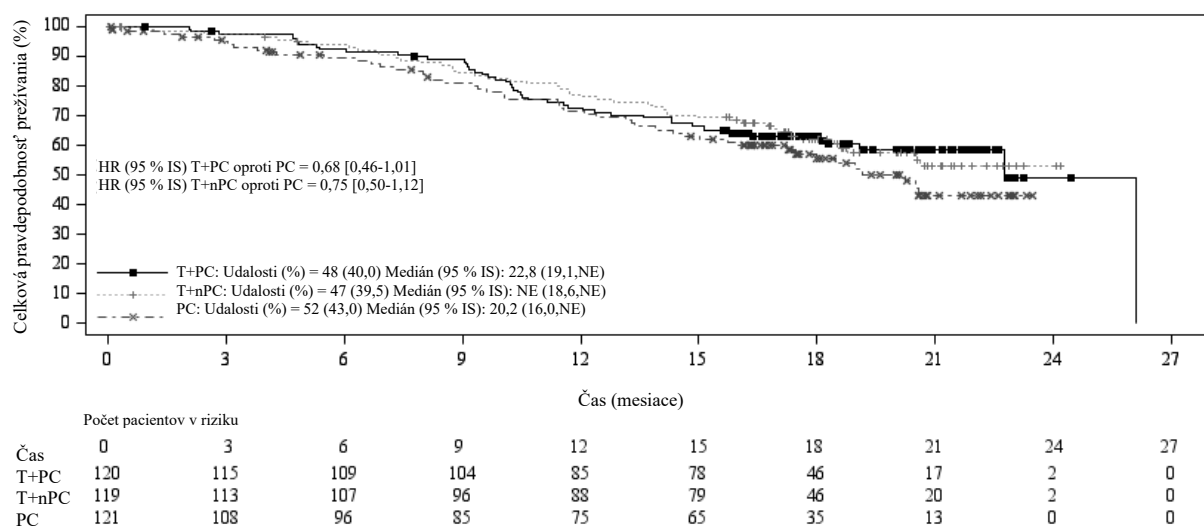
Skupina T+PC oproti skupine T+nPC oproti skupine PC



IS = interval spoľahlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+ karboplatina

Obrázok 4 Kaplanov-Meierov graf OS v BGB-A317-307

Skupina T+PC oproti skupine T+nPC oproti skupine PC



IS = interval spoľahlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+karboplatina; NE = nemožno odhadnúť

Analýzy podskupín preukázali konzistentný účinok liečby na PFS naprieč hlavnými demografickými a prognostickými podskupinami, vrátane expresie PD-L1 < 1 %, 1 až 49 % a ≥ 50 % a štádií IIIB a IV ochorenia:

- pre T+PC, s PFS HR 0,57 (95 % IS, HR = 0,34; 0,94) pre PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % IS, HR = 0,21; 0,76) pre 1 až 49 % a 0,44 (95 % IS, HR = 0,26; 0,75) pre ≥ 50 %.
- pre T+nPC, s PFS HR 0,65 (95 % IS, HR = 0,40; 1,06) pre PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % IS, HR = 0,22; 0,74) pre 1 až 49 % a 0,33 (95 % IS, HR = 0,18; 0,59) pre ≥ 50 %.

Predtým liečený NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tislelizumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC (skvamóznym alebo neskvamóznym), ktorí mali progresiu ochorenia pri alebo po predchádzajúcom režime na báze platiny.

Štúdia vylúčila pacientov so známou mutáciou EGFR alebo translokáciou ALK, predchádzajúcou liečbou inhibítorom PD-(L)1 alebo inhibítorom CTLA-4, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívnymi liečbami.

Celkovo 805 pacientov bolo randomizovaných (2:1) na podávanie tislelizumabu 200 mg intravenózne každé 3 týždne (N = 535) alebo docetaxelu 75 mg/m² intravenózne každé 3 týždne (N = 270). Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie (skvamózna oproti neskvamóznej), línií liečby (druhá oproti tretej línii) a expresie PD-L1 v nádorových bunkách (TC) (≥ 25 % oproti <25 %). Podávanie docetaxelu a tislelizumabu pokračovalo až do progresie ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1 alebo do neprijateľnej toxicity. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Hodnotenie nádorov sa uskutočňovalo každých 9 týždňov počas 52 týždňov po randomizácii a potom pokračovalo každých 12 týždňov. Stav prežívania sa sledoval každé 3 mesiace po ukončení skúšanej liečby.

Charakteristiky pre študovanú populáciu pri zaradení boli: priemerný vek 61 rokov (rozmedzie: 28 až 88), 32,4 % vek 65 rokov alebo starší, 3,2 % vek 75 rokov alebo starší; 77,3 % mužov; 17,0 % belochov a 79,9 % ázijskej rasy; 20,6 % s ECOG PS 0 a 79,4 % s ECOG PS 1; 85,5 % s metastatickým ochorením; 30,3 % nikdy neboli fajčiarmi; 46,0 % so skvamóznou a 54,0 % s neskvamóznou histológiou; 65,8 % s divokým typom a 34 % s neznámym stavom EGFR; 46,1 % s divokým typom a 53,9 % s neznámym stavom ALK; 7,1 % s predtým liečenými mozgovými metastázami.

57,0 % pacientov malo PD-L1 TC so skóre <25 % a 42,5 % malo PD-L1 TC so skóre ≥ 25 %. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu liečbu režimom platinového dubletu: 84,7 % pacientov dostalo jednu predchádzajúcu liečbu, 15,3 % dostalo dve predchádzajúce liečby.

Duálne primárne koncové ukazovatele účinnosti boli OS v súboroch analýzy ITT a PD-L1 TC ≥ 25 %. Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS, ORR a DoR hodnotené skúšajúcim.

BGB-A317-303 splnil oba duálne primárne koncové ukazovatele OS v súboroch analýzy ITT a analýzy PD-L1 ≥ 25 %. Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 10. augusta 2020) sa v ITT populácii pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS. Výsledky uprednostňovali skupinu s tislelizumabom (HR = 0,64; 95 % IS: 0,53, 0,78; $p < 0,0001$). Medián OS bol 17,2 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 11,9 mesiacov v skupine s docetaxelom. Medián dĺžky sledovania podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 19,5 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 17,0 mesiacov v skupine s docetaxelom. V záverečnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 15. júla 2021) sa v súbore analýzy s PD-L1 ≥ 25 % pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS uprednostňujúce skupinu s tislelizumabom (stratifikované HR = 0,53; 95 % IS: 0,41; 0,70; $p < 0,0001$) s mediánom OS 19,3 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 11,5 mesiacov v skupine s docetaxelom. Medián dĺžky sledovania podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 31,1 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 27,9 mesiacov v skupine s docetaxelom.

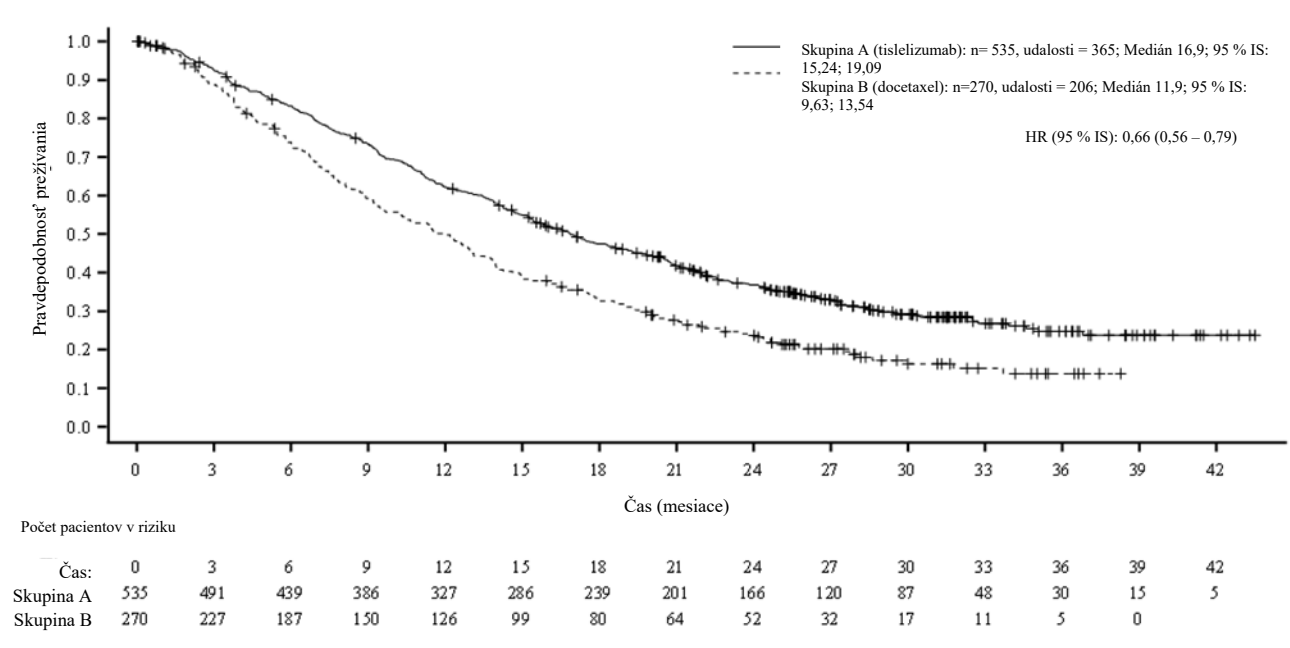
Záverečná analýza (dátum ukončenia zberu údajov 15. júla 2021) preukázala konzistentné výsledky účinnosti v ITT populácii v porovnaní s predbežnou analýzou.

Tabuľka 5 a obrázok 5 sumarizujú výsledky účinnosti pre BGB-A317-303 (súbor analýz ITT) pri záverečnej analýze.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti v BGB-A317-303

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
OS		
Úmrtia, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Pomer rizík (95 % IS) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Udalosti, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95 % IS) ^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
DoR ^c		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = celkové prežívanie; IS = interval spoľahlivosti; PFS = prežívanie bez progresie; ORR = celková odpoveď; DoR = trvanie odpovede. Mediány boli odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou s 95 % IS odhadnutou pomocou metódy Brookmeyera a Crowleyho.		
^a Pomer rizika sa odhadol zo stratifikovaného Coxovho modelu so skupinou docetaxelu ako referenčnou skupinou.		
^b Stratifikovaný podľa stratifikačných faktorov: histológia (skvamózna oproti neskvamóznej), línie liečby (druhá oproti tretej) a expresia PD-L1 v nádorových bunkách (≥ 25 % skóre PD-L1 oproti < 25% skóre PD-L1).		
^c Potvrdené skúšajúcim.		

Obrázok 5 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-303 (súbor analýz ITT)



Vopred špecifikované analýzy podskupín preukázali konzistentný účinok liečby na OS v prospech tislelizumabu naprieč hlavnými demografickými a prognostickými podskupinami.

Tabuľka 6 sumarizuje výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) nádoru vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 v nádore (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) v BGB-A317-303

	Skupina s tislelizumabom	Skupina s docetaxelom
	N = 535	N = 270
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách < 25 %, n	307	152
Udalosti, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,79 (0,64; 0,99)	
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 25 %, n	227	115
Udalosti, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Pomer rizík a jeho 95 % IS sa odhadli z nestratifikovaného Coxovho modelu.		

Malobunkový karcinóm pľúc

Prvá línia liečby SCLC v rozsiahlom štádiu: BGB-A317-312

BGB-A317-312 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tislelizumabu v kombinácii s cisplatinou alebo karboplatinou spolu s etopozidom v porovnaní s placebom v kombinácii s cisplatinou alebo karboplatinou spolu s etopozidom ako liečby prvej línie u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc v rozsiahlom štádiu (ES-SCLC).

Štúdia zahŕňala pacientov s histologicky alebo cytologicky potvrdenou diagnózou ES-SCLC, ktorí neabsolvovali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu ES-SCLC a majú skóre výkonnosti ECOG 0 alebo 1.

Celkovo bolo randomizovaných 457 pacientov (1:1), ktorí dostávali:

- skupina s tislelizumabom + chemoterapiou: tislelizumab 200 mg spolu s karboplatinou AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinou 75 mg/m² v 1. deň a etopozidom 100 mg/m² intravenózne v 1., 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu počas maximálne 4 cyklov,
- skupina s placebom + chemoterapiou: placebo spolu s karboplatinou AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinou 75 mg/m² v 1. deň a etopozidom 100 mg/m² intravenózne v 1., 2. a 3. deň každého 21-dňového cyklu počas maximálne 4 cyklov.

Výber formy platiny (cisplatina alebo karboplatina) bol na rozhodnutí skúšajúceho. Monoterapia tislelizumabom 200 mg alebo placebom pokračovala každé 3 týždne až do progresie ochorenia, straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa výkonnostného stavu ECOG (0 oproti 1), chemoterapie zvolenej skúšajúcim (karboplatina oproti cisplatine) a metastáz v mozgu (áno oproti nie).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) v súbore analýzy so zámerom liečby. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené skúšajúcim, mieru objektívnej odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DoR) podľa RECIST v1.1.

Demografické údaje a východiskové charakteristiky boli vo všeobecnosti vyvážené v oboch liečebných skupinách. Východiskové charakteristiky všetkých 457 randomizovaných pacientov boli: medián veku 62 rokov (rozpätie: 31 až 78 rokov); 37,2 % bolo vo veku ≥ 65 rokov; 81,4 % mužov; 100 % pacientov ázijského pôvodu (všetci boli zaradení v Číne), 84,9 % s ECOG PS 1; 1,1 % malo v anamnéze metastázy v mozgu; 79 % dostávalo karboplatinu podľa výberu skúšajúceho; 62,6 % bolo súčasných fajčiarov a 89,3 % malo ochorenie v štádiu IV podľa 7. vydania AJCC.

V čase vopred špecifikovanej záverečnej analýzy (uzávierka údajov 19. apríla 2023) sa v štúdiu BGB-A317-312 preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných do skupiny s tislelizumabom a chemoterapiou v porovnaní so skupinou s placebom a chemoterapiou. Stratifikovaný HR bol 0,75 (95 % IS: 0,61, 0,93; 1-stranná hodnota p 0,004), pričom medián OS bol 15,5 mesiacov v skupine s tislelizumabom a chemoterapiou v porovnaní s 13,5 mesiacov v skupine s placebom a chemoterapiou.

Deskriptívna aktualizovaná analýza (uzávierka údajov 29. decembra 2023) ukázala konzistentné výsledky účinnosti s konečnou analýzou. Medián času ďalšieho sledovania OS podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodiky bol 39,8 mesiaca (95 % IS: 36,2 až 41,4 mesiaca) v skupine s tislelizumabom a chemoterapiou a 36,4 mesiaca (95 % IS: 35,0 až 40,9 mesiaca) v skupine s placebom a chemoterapiou.

Výsledky účinnosti aktualizovanej analýzy sú uvedené v tabuľke 7 a na obrázku 6. Údaje o pacientoch s metastázami v mozgu sú príliš obmedzené na to, aby bolo možné vyvodiť závery o tejto populácii.

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti v štúdiu BGB-A317-312 – aktualizovaná analýza

	Tislelizumab + chemoterapia (N = 227)	Placebo + chemoterapia (N = 230)
Celkové prežívanie		
Úmrtia, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Medián (v mesiacoch) (95 % IS) ^a	15,5 (13,5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ^b	0,78 (0,63; 0,95)	
Prežívanie bez progresie		
Udalosti, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Medián (v mesiacoch) (95 % IS) ^a	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ^b	0,65 (0,53; 0,80)	
Celková miera odpovede ^c , (%) (95 % IS) ^d	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Medián trvania odpovede (mesiace) ^c (95 % IS) ^a	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

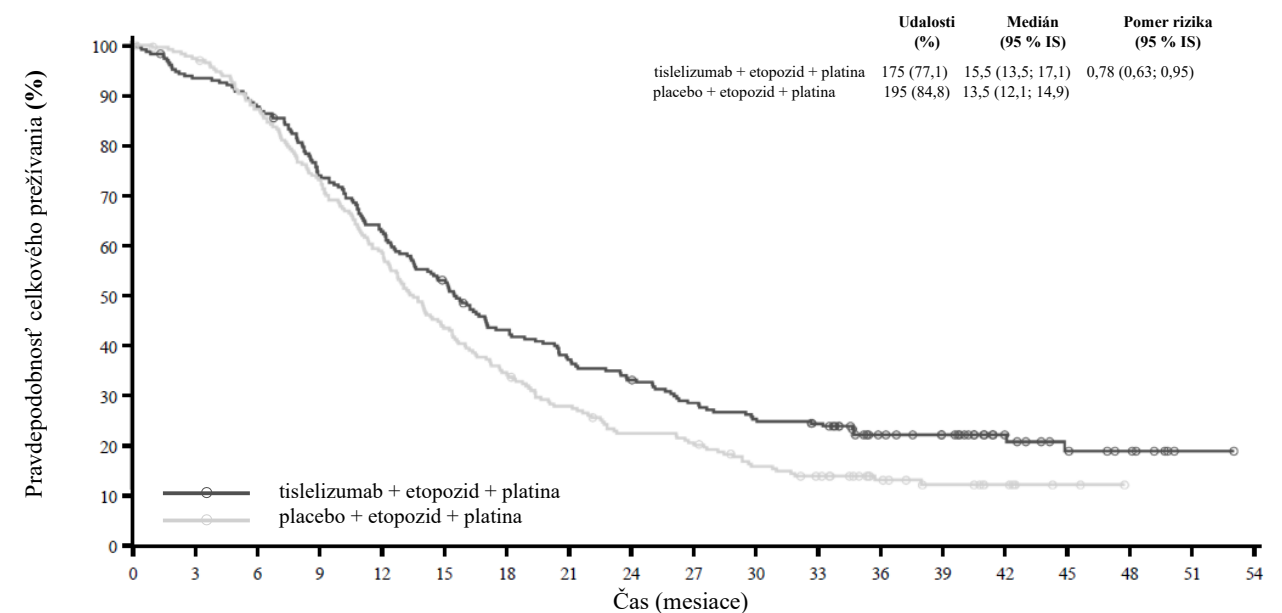
^a Medián bol odhadnutý pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy s 95 % IS odhadnutými pomocou metódy Brookmeyer a Crowleyho s logaritmickou transformáciou.

^b Pomer rizika a 95 % IS boli odhadnuté pomocou Coxovho regresného modelu stratifikovaného podľa výkonnosti ECOG (1 oproti 0) a platiny (karboplatina oproti cisplatine) s placebom + chemoterapiou ako referenčnou skupinou.

^c Objektívne odpovede boli potvrdené podľa RECIST v1.1.

^d 95 % IS bol odhadnutý pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.

Obrázok 6: Kaplanov-Meierov graf OS v štúdiu BGB-A317-312



Počet rizikových prípadov:

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

Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (G/GEJ)

Prvotínová liečba adenokarcinómu G/GEJ: BGB-A317-305

BGB-A317-305 je randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tislelizumabu plus chemoterapia na báze platiny a fluoropyrimidínu oproti placebu plus chemoterapia na báze platiny a fluoropyrimidínu ako prvotínovej liečby u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým adenokarcinómom G/GEJ.

Do štúdie boli zaradení iba pacienti s histologicky potvrdeným adenokarcinómom a bez predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia. Pacienti mohli absolvovať predchádzajúcu neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu, pokiaľ bola dokončená a nedošlo k recidíve alebo progresii ochorenia počas aspoň 6 mesiacov.

Pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň ich expresie PD-L1 v nádore, ktorá sa hodnotila prospektívne v centrálnom laboratóriu pomocou skóre pozitivity oblasti nádoru (TAP) definovaného ako celkové percento oblasti nádoru (nádor a akákoľvek dezmozplastická stróma) pokryté nádorovými bunkami so zafarbením membrán PD-L1 (v akejkoľvek intenzite) a pokryté s nádorom asociovanými imunitnými bunkami so zafarbením PD-L1 (v akejkoľvek intenzite) na základe vizuálneho odhadu patológov s použitím analýzy Ventana PD-L1 (SP263).

Zo štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí mali skvamocelulárny alebo nediferencovaný karcinóm alebo iný histologický typ karcinómu G/GEJ, a pacienti so známymi HER-2 pozitívnymi nádormi.

Randomizácia sa stratifikovala podľa geografickej oblasti (Čína [vrátane Taiwanu] oproti Japonsku a Južná Kórea oproti zvyšku sveta [*rest of world*, ROW, vrátane USA a Európy]), expresie PD-L1 (skóre PD-L1 TAP $\geq 5\%$ oproti skóre PD-L1 TAP $< 5\%$), prítomnosti peritoneálnej metastázy (áno oproti nie) a výberu možnosti chemoterapie skúšajúcim (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC) (oxaliplatina plus kapecitabín oproti cisplatine plus 5-FU).

Pacienti boli randomizovaní (v pomere 1:1) na liečbu tislelizumabom 200 mg alebo placebom každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluoropyrimidínu počas 21-dňového cyklu.

Tislelizumab (alebo placebo) sa podával až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Po 24 mesiacoch liečby mohla skúšaná liečba pokračovať dlhšie ako dva roky, ak skúšajúci usúdil, že to je v najlepšom záujme pacienta na základe posúdenia klinického prínosu a potenciálnych rizík.

Chemoterapia pozostávala z týchto zložiek:

- oxaliplatina 130 mg/m² IV v 1. deň alebo kapecitabín 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne počas 14 po sebe idúcich dní, čo sa opakuje každé 3 týždne. Oxaliplatina sa podávala počas maximálne 6 cyklov a kapecitabín sa podával ako udržiavacia liečba podľa uváženia skúšajúceho do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- alebo
- cisplatina 80 mg/m² IV v 1. deň a 5-FU 800 mg/m²/deň nepretržitou IV infúziou počas 24 hodín denne v 1. a 5. deň, čo sa opakuje každé 3 týždne. Cisplatina a 5-FU sa podávali počas maximálne 6 cyklov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) v PD-L1 pozitívnom analyzovanom súbore (skóre PD-L1 TAP ≥ 5 %) a v analyzovanom súbore ITT (všetci randomizovaní pacienti). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bolo PFS, ORR a DoR podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1 a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL).

Hodnotenie nádorov sa vykonávalo približne každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov a potom približne každých 9 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 997 pacientov buď do skupiny s tislelizumabom + chemoterapiou (n = 501), alebo do skupiny s placebom + chemoterapiou (n = 496). Spomedzi 997 pacientov 546 (54,8 %) malo skóre PD-L1 TAP ≥ 5 % (tislelizumab + chemoterapia: n = 274, placebo + chemoterapia: n = 272), 931 (93,4 %) dostávalo liečbu oxaliplatinou + kapecitabínom (tislelizumab + chemoterapia: n = 466, placebo + chemoterapia: n = 465).

U pacientov, ktorých nádory mali expresiu PD-L1 so skóre TAP ≥ 5 %, boli východiskové charakteristiky populácie v štúdií: medián veku 62 rokov (rozmedzie: 23 až 84), 39,2 % vek 65 rokov alebo starší, 72,2 % mužov, 23,1 % belochov a 73,8 % ázijskej rasy, 33,7 % malo skóre ECOG PS 0 a 66,3 % malo skóre ECOG PS 1. Celkovo 79,9 % pacientov malo primárny nádor v žalúdku. 98,5 % malo vo východiskovom stave metastatické ochorenie. 43,6 % pacientov malo metastázu v pečeni a 39,7 % malo peritoneálnu metastázu.

V štúdií BGB-A317-305 sa vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov randomizovaných v skupine s tislelizumabom + chemoterapiou v porovnaní so skupinou s placebom + chemoterapiou u pacientov so skóre PD-L1 TAP ≥ 5 %. Stratifikovaný HR bol 0,74 (95 % IS: 0,59; 0,94; 1-stranná hodnota p = 0,0056) s mediánom OS 17,2 mesiacov v skupine s tislelizumabom + chemoterapiou v porovnaní s 12,6 mesiacov v skupine s placebom + chemoterapiou. V štúdií sa preukázalo aj štatisticky významné zlepšenie v PFS u pacientov so skóre PD-L1 TAP ≥ 5 %. Stratifikovaný HR bol 0,67 (95 % IS: 0,55; 0,83; 1-stranná hodnota p < 0,0001) s mediánom PFS 7,2 mesiacov v skupine s tislelizumabom + chemoterapiou v porovnaní s 5,9 mesiacov v skupine s placebom + chemoterapiou.

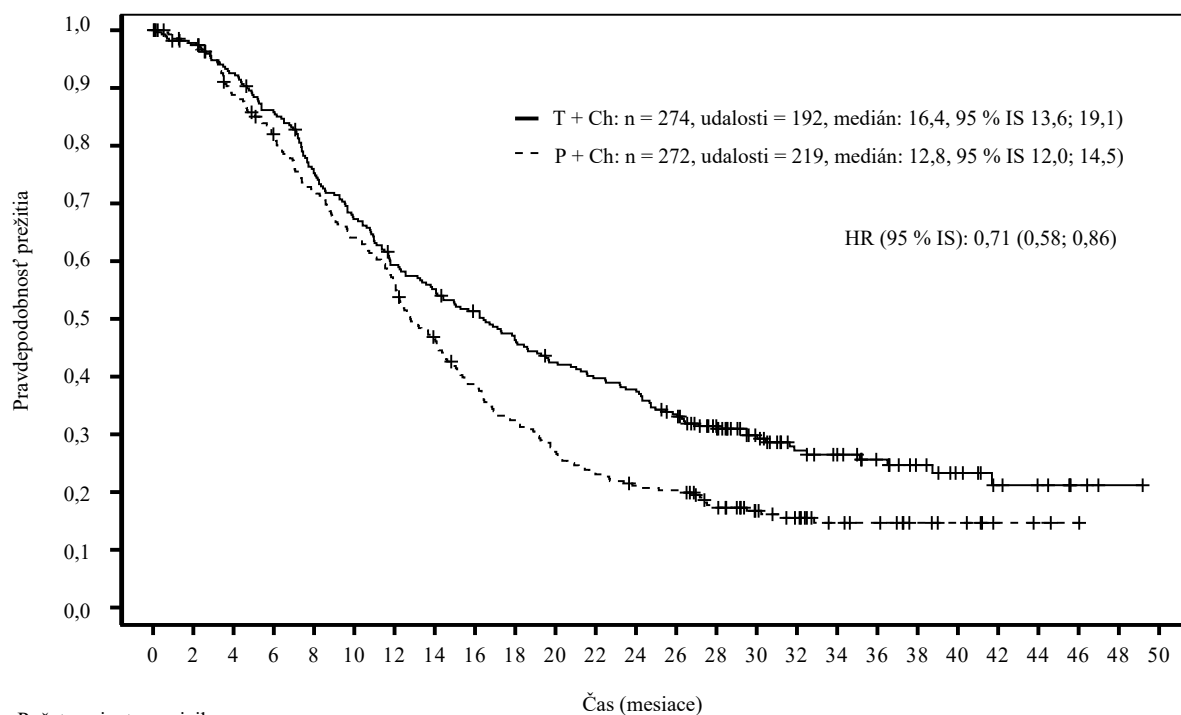
V štúdií BGB-A317-305 sa vo vopred špecifikovanej záverečnej analýze preukázalo štatisticky významné zlepšenie u všetkých randomizovaných pacientov. Stratifikovaný HR bol 0,80 (95 % IS: 0,70; 0,92; 1-stranná hodnota p 0,0011) s mediánom OS 15,0 mesiacov v skupine s tislelizumabom + chemoterapiou v porovnaní s 12,9 mesiacov v skupine s placebom + chemoterapiou. Aktualizované výsledky pre OS u pacientov so skóre PD-L1 TAP ≥ 5 % boli v súlade s výsledkami primárnej analýzy.

Výsledky účinnosti zo záverečnej analýzy u pacientov so skóre PD-L1 TAP ≥ 5 % sú uvedené v tabuľke 8 a na obrázku 7.

Table 8 Výsledky účinnosti v štúdii BGB-A317-305 u pacientov so skóre PD-L1 TAP $\geq$ 5 % (záverečná analýza)

	Tislelizumab + chemoterapia (N = 274)	Placebo + chemoterapia (N = 272)
	Pacienti so skóre PD-L1 ≥ 5 %	
Medián sledovania v štúdii (mesiace) ^a	32,5	32,2
OS		
Úmrtia, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Medián ^b (mesiace) (95 % IS)	16,4 (13,6; 19,1)	12,8 (12,0; 14,5)
Pomer rizík ^c (95 % IS)	0,71 (0,58; 0,86)	
Hodnota p ^{c,d}	0,0003 ^e	
PFS		
Progresia ochorenia alebo úmrtie, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Medián ^b (mesiace) (95 % IS)	7,2 (5,8; 8,4)	5,9 (5,6; 7,0)
Pomer rizík ^c (95 % IS)	0,68 (0,56; 0,83)	
ORR (%) (95 % IS)	51,5 (45,4; 57,5)	42,6 (36,7; 48,8)
OS = celkové prežívanie; IS = interval spoľahlivosti; PFS = prežívanie bez progresie; ORR = objektívna miera odpovede		
^a Medián času sledovania bol odhadnutý reverznou Kaplanovou-Meierovou metódou.		
^b Mediány boli odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou s 95 % IS odhadnutými metódou Brookmeyera a Crowleyho.		
^c Stratifikované podľa oblastí (východná Ázia oproti USA, Európe) a peritoneálnej metastázy.		
^d Jednostranná hodnota p zo stratifikovaného log-rank testu.		
^e Nominálna hodnota p.		

Obrázok 7 Kaplan-Meierov graf OS v štúdiu BGB-A317-305 u pacientov so skóre PD-L1 TAP $\geq 5\%$ (záverečná analýza)



Počet pacientov s rizikom

Čas	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 + Ch	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 + Ch	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 + Ch = tislelizumab + chemoterapia, P + Ch = placebo + chemoterapia

Log-rank aj Coxov regresný model boli stratifikované podľa oblastí (východná Ázia oproti USA, Európe) a prítomnosti peritoneálnej metastázy.

Skvamocelulárny karcinóm pažeráka (OSCC)

Prvolíniová liečba OSCC: BGB-A317-306

BGB-A317-306 je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, globálna štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti tislelizumabu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny oproti placebo v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny u pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým rekurentným alebo metastatickým OSCC.

Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli ochotní podstúpiť chemoradiáciu alebo chirurgický zákrok s liečebným úmyslom. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň ich expresie PD-L1 v nádore. Čerstvo odobraté/archívne tkanivové vzorky nádorov, ak boli k dispozícii, boli retrospektívne testované na stav expresie PD-L1. Expresia PD-L1 sa hodnotila pomocou skóre positivity oblasti nádoru (TAP) definovaného ako celkové percento oblasti nádoru (nádor a akákoľvek dezmoplastická stróma) pokryté nádorovými bunkami so zafarbením membrán PD-L1 v akejkoľvek intenzite a pokryté s nádorom asociovanými imunitnými bunkami so zafarbením membrán PD-L1 v akejkoľvek intenzite na základe vizuálneho odhadu s použitím analýzy VENTANA PD-L1 (SP263).

Vylúčení boli pacienti s predchádzajúcou systémovou liečbou pokročilého alebo metastatického ochorenia. Ak pacient absolvoval predchádzajúcu neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu chemoterapiou na báze platiny, vyžadoval sa interval bez liečby aspoň 6 mesiacov.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s dôkazom fistuly alebo kompletnej obštrukcie pažeráka, ktorí neboli ochotní absolvovať liečbu.

Randomizácia sa stratifikovala podľa geografickej oblasti (Ázia [okrem Japonska] oproti Japonsku oproti zvyšku sveta [ROW]), predchádzajúcej definitívnej liečby (áno oproti nie) a výberu možnosti chemoterapie skúšajúcim (ICC) (platina oproti fluoropyrimidínu alebo platina oproti paklitaxelu).

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na liečbu tislelizumabom 200 mg alebo placebom každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho (ICC) počas 21-dňového cyklu. Režim dvojitej chemoterapie pozostával z týchto zložiek:

- platina (cisplatina [60 až 80 mg/m² IV v 1. deň] alebo oxaliplatina [130 mg/m² IV v 1. deň]) a fluoropyrimidín (5-FU [750 až 800 mg/m² IV v 1. až 5. deň] alebo kapecitabín [1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne v 1. až 14. deň]), alebo
- platina (cisplatina [60 až 80 mg/m² IV v 1. alebo 2. deň] alebo oxaliplatina [130 mg/m² IV v 1. alebo 2. deň]) a paklitaxel (175 mg/m² IV v 1. deň).

Pacienti sa liečili tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou alebo placebom v kombinácii s chemoterapiou až do progresie ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST verzia 1.1 alebo do neprijateľnej toxicity. Po 24 mesiacoch liečby mohla skúšaná liečba pokračovať dlhšie ako dva roky, ak skúšajúci usúdil, že to je v najlepšom záujme pacienta na základe posúdenia klinického prínosu a potenciálnych rizík.

Nádory sa hodnotili každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov a potom každých 9 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) v populácii s úmyslom liečiť sa (ITT). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS), objektívna miera odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DoR) podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1., OS v PD-L1 pozitívnej podskupine (skóre PD-L1 TAP ≥ 10 %) a kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL).

Celkovo bolo randomizovaných 649 pacientov, ktorí dostávali tislelizumab v kombinácii s chemoterapiou (n = 326) alebo placebo v kombinácii s chemoterapiou (n = 323). Spomedzi 649 pacientov 293 (45,1 %) pacientov dostávalo platínu + fluoropyrimidín, 358 pacientov malo skóre PD-L1 TAP ≥ 5 %, 184 pacientov malo skóre PD-L1 TAP < 5 % a 107 pacientov malo neznámy stav PD-L1.

U pacientov, ktorých nádory mali expresiu PD-L1 so skóre TAP ≥ 5 %, boli východiskové charakteristiky: medián veku 63,0 rokov (rozmedzie: 40 až 84), 44,7 % vek 65 rokov alebo starší; 84,9 % mužov; 20,9 % belochov a 78,2 % ázijskej rasy. Pri vstupe do štúdie malo metastatické ochorenie 87,7 % pacientov a 12,3 % pacientov malo lokálne pokročilé ochorenie. Všetci pacienti mali histologicky potvrdený skvamocelulárny karcinóm. Východiskový stav výkonnosti ECOG bol 0 (29,9 %) alebo 1 (70,1 %).

K dátumu ukončenia zberu údajov na predbežnú analýzu (28. februára 2022) sa v štúdiu BGB-A317-306 preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS u všetkých randomizovaných pacientov. Stratifikovaná hodnota HR bola 0,66 (95 % IS: 0,54; 0,80; 1-stranná hodnota p < 0,0001) s mediánom OS 17,2 mesiaca v skupine s tislelizumabom s chemoterapiou v porovnaní s 10,6 mesiaca v skupine s placebom s chemoterapiou.

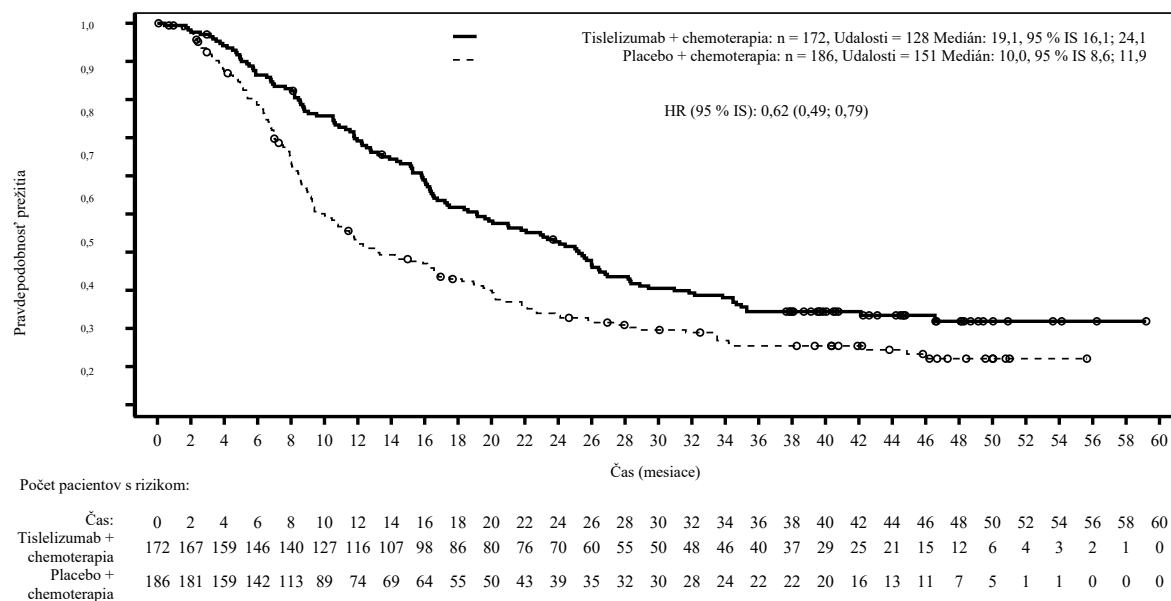
Aktualizovaná analýza (až 3-ročné sledovanie, dátum ukončenia zberu údajov 24. novembra 2023) preukázala konzistentné výsledky účinnosti s predbežnou analýzou. Medián dĺžky sledovania podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 44,2 mesiaca v skupine s tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou a 43,8 mesiaca v skupine s placebom v kombinácii s chemoterapiou.

Výsledky účinnosti u pacientov so skóre PD-L1 TAP ≥ 5 % po 3-ročnom sledovaní sú uvedené v tabuľke 9 a na obrázku 8.

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti v štúdiu BGB-A317-306 u pacientov so skóre PD-L1 TAP $\geq 5\%$ – 3-ročné sledovanie (dátum ukončenia zberu údajov 24. novembra 2023)

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab + chemoterapia (N = 172)	Placebo + chemoterapia (N = 186)
OS		
Úmrtia, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Medián (mesiace) (95 % IS)	19,1 (16,1; 24,1)	10,0 (8,6; 11,9)
HR (95 % IS) ^a	0,62 (0,49; 0,79)	
Hodnota p ^b	< 0,0001	
PFS		
Udalosti, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Medián (mesiace) (95 % IS)	8,2 (7,0; 9,8)	5,5 (4,3; 6,4)
HR (95 % IS)	0,50 (0,39; 0,65)	
Hodnota p ^b	< 0,0001	
ORR (%) (95 % IS) ^c	64,0 (56,3; 71,1)	36,0 (29,1; 43,4)
OS = celkové prežívanie; IS = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika (hazard ratio); PFS = prežívanie bez progresie (progression-free survival); ORR = objektívna miera odpovede		
^a Založené na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli.		
^b Jednostranná nominálna hodnota p na základe stratifikovaného log-rank testu.		
^c Presný Clopperov-Personov 2-stranný interval spoľahlivosti.		

Obrázok 8 Kaplanov-Meierov graf OS v štúdiu BGB-A317-306 u pacientov so skóre PD-L1 TAP $\geq 5\%$ – 3-ročné sledovanie (dátum ukončenia zberu údajov 24. novembra 2023)



Pomer pravdepodobnosti bol založený na stratifikovanom Coxovom regresnom modeli.

Predtým liečený OSCC: BGB-A317-302

BGB-A317-302 bola randomizovaná, kontrolovaná, otvorená, globálna štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti tislelizumabu oproti chemoterapii u pacientov s neresekovateľným, rekurentným, lokálne pokročilým alebo metastatickým OSCC, ktorí progredovali počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň ich expresie PD-L1 v nádore. Čerstvo odobraté/archívne tkanivové vzorky nádorov, ak boli k dispozícii, boli retrospektívne testované na stav expresie PD-L1. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu testom Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových, aj s nádorom asociovaných imunitných bunkách.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom anti-PD-1/PD-L1 alebo s inváziou nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti miesta ochorenia pažeráka (napr. aorta a dýchacia sústava).

Randomizácia sa stratifikovala podľa geografickej oblasti (Ázia [okrem Japonska] oproti Japonsku oproti USA/EÚ), ECOG PS (0 oproti 1) a výber možnosti chemoterapie skúšajúcim (investigator choice of chemotherapy, ICC) (paklitaxel oproti docetaxelu oproti irinotekanu). Výber ICC určil pred randomizáciou skúšajúci.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na liečbu tislelizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo na chemoterapiu podľa výberu skúšajúceho (ICC), vybranú z nasledujúcich, všetkých podávaných intravenózne:

- paklitaxel 135 až 175 mg/m² podávaný v 1. deň každé 3 týždne (tiež v dávkach 80 až 100 mg/m² v týždennej schéme podľa miestnych a/alebo národných smerníc pre štandardnú zdravotnú starostlivosť), alebo
- docetaxel 75 mg/m² podávaný v 1. deň každé 3 týždne, alebo
- irinotekan 125 mg/m² podávaný v 1. a 8. deň, každé 3 týždne.

Pacienti sa liečili liekom Tevimbra alebo jednou z ICC až do progresie ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1 alebo do neprijateľnej toxicity.

Nádory sa hodnotili každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov a potom každých 9 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) v populácii s úmyslom liečiť (ITT). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bolo OS v PD-L1 pozitívne analyzovanom súbore (skóre PD-L1 vizuálne odhadnutého kombinovaného pozitívneho skóre (Combined Positive Score, teraz známe ako skóre PD-L1 pozitivity oblasti nádoru [TAP] ≥ 10 %), celková odpoveď (ORR), prežívanie bez progresie (PFS) a trvanie odpovede (DoR), podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1.

Celkovo bolo zaradených 512 pacientov a randomizovaných na tislelizumab (N = 256) alebo ICC (N = 256; paklitaxel [N = 85], docetaxel [N = 53] alebo irinotekan [N = 118]). Z 512 pacientov malo 142 (27,7 %) skóre PD-L1 ≥ 10 %, 222 (43,4 %) malo skóre PD-L1 < 10 % a 148 (28,9 %) malo neznámy východiskový stav PD-L1.

Charakteristiky študovanej populácie pri zaradení boli: priemerný vek 63 rokov (rozmedzie: 35 až 86), 39,5 % vek 65 rokov alebo starší; 84 % mužov; 19 % belochov a 80 % ázijskej rasy; 25 % s ECOG PS 0 a 75 % s ECOG PS 1. Deväťdesiatpäť percent študovanej populácie malo pri vstupe do štúdie metastatické ochorenie. Všetci pacienti podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu protinádorovú chemoterapiu, čo bola u 97 % pacientov kombinovaná chemoterapia na báze platiny.

V čase vopred špecifikovanej záverečnej analýzy BGB-A317-302 preukázala štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov randomizovaných v skupine s tislelizumabom v porovnaní so skupinou ICC. Stratifikovaný HR bol 0,70 (95 % IS: 0,57; 0,85; 1-stranná hodnota p 0,0001) s mediánom OS 8,6 mesiacov (95 % IS: 7,5; 10,4) v skupine s tislelizumabom v porovnaní so 6,3 mesiacov (95 % IS: 5,3; 7,0) v skupine ICC. Medián dĺžky sledovania bol podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie 20,8 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 21,1 mesiacov v skupine ICC.

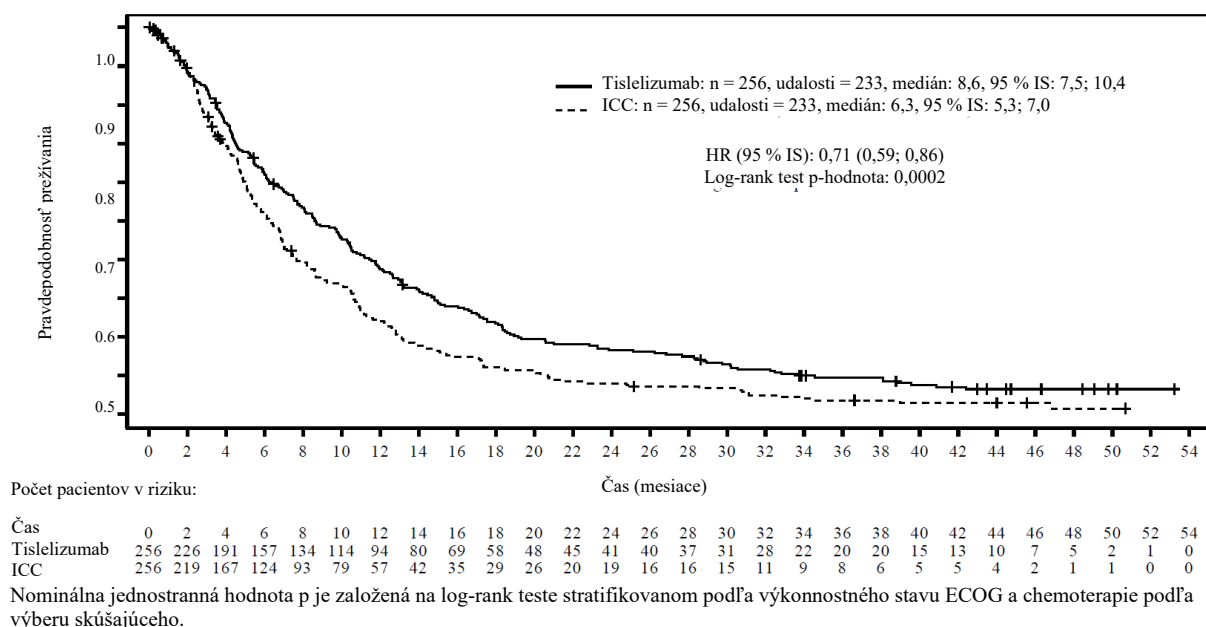
Aktualizovaná analýza s dodatočným 24-mesačným sledovaním po vopred špecifikovanej záverečnej analýze preukázala konzistentné výsledky účinnosti so záverečnou analýzou. Medián dĺžky sledovania podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie bol 44,7 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 44,0 mesiacov v skupine ICC.

Výsledky účinnosti v aktualizovanej analýze sú uvedené v tabuľke 10 a na obrázku 9.

Tabuľka 10 Výsledky účinnosti v BGB-A317-302 – aktualizovaná analýza

Koncový ukazovateľ	Tevimbra (N = 256)	Chemoterapia (N = 256)
OS		
Úmrtia, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Medián (mesiace) ^a (95 % IS)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Pomer rizík (95 % IS) ^b	0,71 (0,59; 0,86)	
p-hodnota ^c	P = 0,0002	
PFS hodnotené skúšajúcim ^d		
Progresia ochorenia alebo úmrtie, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Medián (mesiace) (95 % IS)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,82 (0,67; 1,01)	
ORR s potvrdením skúšajúceho ^d		
ORR (%) (95 % IS)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
Medián trvania odpovede s potvrdením skúšajúceho (mesiace) (95 % IS)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = celkové prežívanie (overall survival); IS = interval spoľahlivosti; PFS = prežívanie bez progresie (progression-free survival); ORR = celková odpoveď (objective response rate); ^a Odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou. ^b Založené na Coxovom regresnom modeli zahŕňajúcom liečbu ako kovariát a stratifikované podľa východiskového stavu ECOG a chemoterapie podľa výberu skúšajúceho. ^c Nominálna jednostranná hodnota p na základe log-rank testu stratifikovaného podľa výkonnostného stavu ECOG a chemoterapie podľa výberu skúšajúceho. ^d Na základe ad hoc analýzy.		

Obrázok 9 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-302 (súbor analýz ITT) – aktualizovaná analýza)



Účinnosť a podskupiny PD-L1 (aktualizovaná analýza):

V aktualizovanej analýze OS v PD-L1 pozitívnej podskupine (PD-L1 so skóre ≥ 10 %) bol stratifikovaný HR pre OS 0,54 (95 % IS: 0,36 až 0,79). Medián prežívania bol 10,2 mesiacov (95 % IS: 8,5 až 14,5 mesiacov) pre tislelizumab a 5,1 mesiacov (95 % IS: 3,8 až 8,2 mesiacov) pre ICC.

V PD-L1 negatívnej podskupine (PD-L1 so skóre < 10 %) bol HR stratifikovaný pre OS 0,86 (95 % IS: 0,65 až 1,14) s mediánom celkového prežívania 7,5 mesiacov pre tislelizumab (95 % IS: 5,5 až 8,9 mesiacov) a 5,8 mesiacov (95 % IS: 4,8 až 6,9 mesiacov) pre ICC.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tislelizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe malígnych novotvarov (okrem centrálneho nervového systému, hematopoetického a lymfoidného tkaniva) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tislelizumabu bola hodnotená pre liek Tevimbra ako v monoterapii, tak aj v kombinácii s chemoterapiou.

FK tislelizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej FK analýzy s údajmi o koncentrácii od 2 596 pacientov s pokročilými malignitami, ktorí dostávali tislelizumab v dávkach 0,5 až 10 mg/kg každé 2 týždne, 2,0 a 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti každé 3 týždne a 200 mg každé 3 týždne.

Čas na dosiahnutie 90 % úrovne rovnovážneho stavu je približne 84 dní (12 týždňov) po dávkach 200 mg raz za každé 3 týždne a pomer akumulácie tislelizumabu v rovnovážnom stave po FK expozícii je približne 2-násobný.

Absorpcia

Tislelizumab sa podáva intravenózne, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza indikuje, že distribučný objem v rovnovážnom stave je 6,42 l, čo je typické pre monoklonové protilátky s obmedzenou distribúciou.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že tislelizumab bude degradovaný katabolickými cestami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy bol klírens tislelizumabu 0,153 l/deň s interindividuálnou variabilitou 26,3 % a geometrický priemer terminálneho polčasu bol približne 23,8 dňa s variáciou koeficientu (CV) 31 %.

Linearita/nelinearita

Pri dávkovacích režimoch od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg raz za 2 alebo 3 týždne (vrátane 200 mg raz za 3 týždne) sa pozorovalo, že FK tislelizumabu je lineárna a expozícia bola úmerná dávke.

Osobitné populácie

Účinky rôznych kovariát na FK tislelizumabu sa hodnotili v populačných FK analýzach. Nasledujúce faktory nemali klinicky významný vplyv na expozíciu tislelizumabu: vek (rozmedzie 18 až 90 rokov), telesná hmotnosť (rozmedzie 32 až 130 kg), pohlavie, rasa (belosi, ázijci a iní), mierne až stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/min), mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 3 -násobok ULN a akákoľvek AST) a nádorová záťaž.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 60 až 89 ml/min, $N = 1\,046$) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 30 až 59 ml/min, $n = 320$) a pacienti s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\,223$). Mierne a stredne závažné poškodenie funkcie obličiek nemalo žiadny vplyv na expozíciu tislelizumabu (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($n = 5$) nie je vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tislelizumabu možné hodnotiť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín $\leq$ ULN a AST $>$ ULN alebo bilirubín $>1,0$ až $1,5 \times$ ULN a akákoľvek AST, $n = 396$) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $>1,5$ až $3 \times$ ULN a akákoľvek AST; $n = 12$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (bilirubín $\leq$ ULN a AST = ULN, $n = 2\,182$) (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $>3 \times$ ULN a akákoľvek AST, $n = 2$) nie je známy vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tislelizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách po opakovaných dávkach u opíc makakov s intravenóznym podávaním v dávkach 3, 10, 30 alebo 60 mg/kg podávaných každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaných dávok) sa nepozorovala žiadna zjavná toxicita súvisiaca s liečbou alebo histologicko-patologické zmeny pri dávkach vyšších ako 30 mg/kg podávaných každé 2 týždne, čo zodpovedá 4,3 až 6,6-násobku expozície u ľudí pri klinickej dávke 200 mg.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie vývojovej a reprodukčnej toxicity alebo štúdie fertility na zvieratách s tislelizumabom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie potenciálu tislelizumabu na karcinogenitu alebo genotoxicitu,

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
monohydrát L-histidínium-chloridu
L-histidín
dihydrát trehalózy
polysorbát 20 (E 432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Po otvorení sa má liek ihneď zriediť a podať infúziou (pozri časť 6.6 pre pokyny na riedenie lieku pred podaním).

Po príprave infúzneho roztoku

Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 10 dní (240 hodín) pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 10 dní (240 hodín) zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C), čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту lieku Tevimbra sa dodáva v priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu 1 so sivou chlórbutylovou zátkou s vrstvou FluroTec a uzáverom s vyklápacím viečkom.

Liek Tevimbra je dostupný v jednotkových baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tevimbra.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.

- Injekčné liekovky jemne prevracajte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tevimbra podávajte infúziou pomocou intravenózne súpravy so sterilným, nepyrogénnym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tevimbra sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Injekčné liekovky lieku Tevimbra sú len na jednorazové použitie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Tevimbra v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodnúť na obsahu a formáte karty pacienta vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušným národným orgánom.

Karta pacienta je zameraná na zvýšenie povedomia pacientov o prejavoch a príznakoch dôležitých pre včasné rozpoznanie/identifikáciu potenciálnych imunitne podmienených nežiaducich reakcií a upozorniť ich, kedy majú vyhľadať lekársku pomoc. Obsahuje tiež výzvy na zadanie kontaktných údajov lekára a upozornenie pre ostatných lekárov, že pacient je liečený liekom Tevimbra. Karta pacienta je navrhnutá tak, aby ju mal pacient stále pri sebe a aby ju predložil každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý mu môže pomôcť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Tevimbra uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať liek Tevimbra mali prístup ku karte pacienta, ktorá bude distribuovaná prostredníctvom zdravotníckych pracovníkov.

Karta pacienta obsahuje tieto najdôležitejšie informácie:

- Popis hlavných prejavov alebo príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pneumonitída, kolitída, hepatitída, endokrinopatie, imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie, nefritída a iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie) a dôležitosť okamžitého informovania ošetrojúceho lekára, v prípade výskytu príznakov.
- Upozornenie, aby sa pacient nepokúšal o samoliečbu bez predchádzajúcej konzultácie s ošetrojúcim lekárom.
- Upozornenie, že je dôležité mať vždy pri sebe kartu pacienta a ukázať ju pri všetkých lekárskejších návštevách zdravotníckym pracovníkom iným ako lekár predpisujúci liek (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti).
- Varovné hlásenie informujúce zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta kedykoľvek, vrátane núdzových stavov, že pacient je liečený liekom Tevimbra.
- Pripomenutie, že všetky známe alebo suspektné nežiaduce liekové reakcie (ADR) možno hlásiť aj miestnym regulačným orgánom.
- Kontaktné údaje na predpisujúceho lekára lieku Tevimbra.

Karta pacienta pripomína pacientom najdôležitejšie príznaky, ktoré je potrebné okamžite nahlásiť lekárovi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/001

1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

Viacnásobné balenie: 2 (2 x 1) injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť viacnásobného balenia. Nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg sterilný koncentrát
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

i.v. po zriedení

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BeOne Medicines Ireland Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1758/001

1 injekčná liekovka

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok tislelizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby nosili pri sebe kartu pacienta
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tevimbra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra
3. Ako vám bude podaný liek Tevimbra
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Tevimbra
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tevimbra a na čo sa používa

Tevimbra je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo tislelizumab. Je to monoklonová protilátka, typ bielkoviny, ktorý je navrhnutý tak, aby rozpoznal a naviazal sa na špecifické miesto v tele, nazývané receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1), ktorý sa nachádza na povrchu T a B buniek (druh bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému, prirodzenej obranyschopnosti tela). Keď je PD-1 aktivovaný rakovinovými bunkami, môže zastaviť aktivitu T buniek. Blokováním PD-1, Tevimbra zabráňuje zastaveniu aktivity vašich T buniek, a tým pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Tevimbra sa používa u dospelých pacientov na liečbu:

- typu karcinómu pľúc, ktorý sa nazýva nemalobunkový karcinóm pľúc,
- typu karcinómu pľúc, ktorý sa nazýva malobunkový karcinóm pľúc v rozsiahlom štádiu,
- typu karcinómu žalúdka, ktorý sa nazýva pokročilý adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia,
- typu karcinómu pažeráka, ktorý sa nazýva skvamocelulárny karcinóm pažeráka.

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom účinku lieku Tevimbra alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

Tevimbra sa môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi. Je dôležité, aby ste si prečítali písomnú informáciu pre používateľa týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra

Liek Tevimbra vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na tislelizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra, porozprávajte sa so svojim lekárom, ak máte alebo ste mali:

- autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom váš obranný systém tela napáda svoje vlastné bunky)
- zápal pečene (hepatitídu) alebo iné problémy s pečťou
- zápal obličiek (nefritídu)
- zápal pľúc (pneumóniu) alebo zápal pľúcneho tkaniva (pneumonitídu)
- zápal hrubého čreva (kolitídu)
- závažnú vyrážku
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (vrátane nadobličiek, hypofýzy a štítnej žľazy)
- diabetes mellitus 1. typu
- transplantovaný solídny orgán
- reakciu súvisiacu s infúziou
- zriedkavé ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo inak normálnych buniek nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré bojujú proti infekcii. Môže viesť k zväčšeniu pečene a/alebo sleziny, srdcovým problémom a abnormalitám obličiek. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním a ľahšiu tvorbu krvných podliatin. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky v rovnakom čase, ihneď to povedzte svojmu lekárovi (hemofagocytová lymfohistiocytóza)

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka alebo si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako vám podajú liek Tevimbra.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Tevimbra môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré niekedy môžu byť život ohrozujúce a môžu mať za následok smrť. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby liekom Tevimbra vyskytne niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov:

- zápal pečene (hepatitída) alebo iné problémy s pečťou
- zápal obličiek (nefritída)
- zápal pľúcneho tkaniva (pneumonitída)
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- závažné kožné reakcie: (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN)): príznaky môžu zahŕňať horúčku, príznaky podobné chrípke, vyrážku, svrbenie, pľuzgier na koži alebo vredy v ústach alebo na iných vlhkých plochách
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (najmä s nadobličkami, hypofýzou alebo štítnou žľazou): príznaky môžu zahŕňať rýchlu srdcovú frekvenciu, extrémnu únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti alebo zníženie telesnej hmotnosti, závraty alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, pretrvávajúce bolesti hlavy alebo neobvyklé bolesti hlavy
- diabetes mellitus 1. typu
- reakcia súvisiaca s infúziou
- zápal svalu (myozitída)
- zápal srdcového svalu (myokarditída)
- zápal osrdcovníka (perikarditída)
- zápal kĺbov (artritída)
- zápalové ochorenie spôsobujúce bolesť a stuhnutosť svalov, hlavne v oblasti ramien a bokov (reumatická polymyalgia): príznaky môžu zahŕňať bolesť v ramenách, krku, nadlaktí, zadku, bedrách alebo stehnách, stuhnutosť v postihnutých oblastiach, bolesť alebo stuhnutosť zápästí, lakťov alebo kolien
- zápal nervov: príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a znehybnenie (paralýzu) končatín (Guillainov-Barrého syndróm)

- Ďalšie informácie o príznakoch ktoréhokoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov nájdete v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“). Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Karta pacienta

Najdôležitejšie informácie z tejto písomnej informácie nájdete aj v príručke pre pacienta/opatrovateľa a karte pacienta, ktoré vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste kartu pacienta nosili počas liečby vždy pri sebe a ukázali ju zdravotníckemu pracovníkovi, ak máte prejavy a príznaky, ktoré môžu naznačovať imunitne podmienené nežiaduce reakcie (uvedené vyššie v časti „Pozor na závažné vedľajšie účinky“), aby bolo možná rýchla diagnostika a vhodná liečba.

Sledovanie počas liečby liekom Tevimbra

Váš lekár bude pred liečbou a počas nej vykonávať pravidelné vyšetrenia (funkčné testy pečene, funkčné testy obličiek, rádiografické zobrazovacie vyšetrenia).

Váš lekár bude pred liečbou a pravidelne počas liečby liekom Tevimbra vykonávať aj vyšetrenia krvi, aby sledoval hladinu cukru a hormónov v krvi vo vašom tele. Liek Tevimbra totiž môže ovplyvniť hladinu cukru a hormónov v krvi.

Deti a dospievajúci

Tevimbra sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Tevimbra

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Týka sa to aj rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis.

Informujte svojho lekára najmä, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém, vrátane kortikosteroidov (ako je prednizón), pretože tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku Tevimbra. Keď však začnete liečbu liekom Tevimbra, váš lekár vám môže podať kortikosteroidy na zníženie výskytu akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré môžete mať.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Liek Tevimbra vám nesmie byť podaný, ak ste tehotná, pokiaľ vám to výslovne nepredpísal váš lekár. Účinky lieku Tevimbra u tehotných žien nie sú známe, ale je pravdepodobné, že liečivo tislelizumab by mohlo poškodiť nenarodené dieťa.

- Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas liečby liekom Tevimbra a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra používať účinnú antikoncepciu.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi.

Nie je známe, či liek Tevimbra prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby liekom Tevimbra a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra by ste nemali dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tevimbra má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pocit únavy alebo slabosti sú možné vedľajšie účinky lieku Tevimbra. Po podaní lieku Tevimbra neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre.

Tevimbra obsahuje sodík

Informujte svojho lekára, ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli) predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra. Tento liek obsahuje 1,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml koncentrátu. Jedna infúzia lieku Tevimbra obsahuje 32 mg sodíka v dvoch 10 ml injekčných liekovkách pred riedením. To sa rovná 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tevimbra sa má na infúziu riediť v roztoku chloridu sodného. Toto treba vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Tevimbra obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 20 v každom ml koncentrátu, čo zodpovedá 4,0 mg v dvoch 10 ml injekčných liekovkách na jednu infúziu lieku Tevimbra. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako vám bude podaný liek Tevimbra

Liek Tevimbra vám bude podaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

- Zvyčajná dávka lieku Tevimbra je 200 mg, ktorá vám bude podaná ako intravenózna infúzia každé 3 týždne.
- Prvá dávka lieku Tevimbra vám bude podaná infúziou počas 60 minút. Ak budete dobre znášať prvú dávku, ďalšiu infúziu vám môžu podať v trvaní 30 minút.
- Ak sa liek Tevimbra podáva v kombinácii s chemoterapiou, najprv dostanete liek Tevimbra a potom chemoterapiu.
- Prečítajte si písomnú informáciu iných protinádorových liekov, aby ste porozumeli použitiu týchto liekov. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.
- Váš lekár rozhodne, koľko infúzií budete potrebovať.

Ak vynecháte dávku lieku Tevimbra

- Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, aby vás objednal na ďalší termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak ukončíte liečbu liekom Tevimbra

Ukončením liečby môžete ukončiť pôsobenie lieku. Neukončujte liečbu liekom Tevimbra, kým ste sa o tom neporozprávali so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky lieku Tevimbra môžu byť závažné (pozri zoznam v časti „Pozor na závažné vedľajšie účinky“ v časti 2 tejto písomnej informácie). Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené len pri lieku Tevimbra:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- slabosť, rýchly srdcový tep, dýchavičnosť (anémia)
- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (trombocytopénia)
- znížená činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zmeny na koži a vlasoch (hypotyreóza)
- kašeľ
- nevoľnosť
- hnačka
- vyrážka
- svrbenie (pruritus)
- únava (vyčerpanosť)
- horúčka
- znížená chuť do jedla

- zvýšená hladina pečeneového enzýmu aspartátaminotransferáza v krvi
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alanínaminotransferáza v krvi
- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi, produktu rozpadu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, čo naznačuje problémy s pečeňou

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pneumónia
- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciami (neutropénia alebo lymfopénia)
- nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť hyperaktivitu, potenie, chudnutie a smäd (hypertyreóza)
- únava, opuch v spodnej časti krku, bolesť v prednej časti hrdla – možné príznaky problémov so štítnou žľazou (tyreoiditída)
- zvýšená hladina cukru v krvi, smäd, sucho v ústach, potreba častejšieho močenia, únava, zvýšená chuť do jedla s úbytkom telesnej hmotnosti, zmätenosť, nevoľnosť, vracanie, ovocný dych, ťažkosti s dýchaním a suchá alebo začervenaná koža – možné príznaky hyperglykémie
- únava, zmätenosť, svalové záškľby, kŕče (hyponatriémia)
- svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus (hypokaliémia)
- zvýšený krvný tlak (hypertenzia)
- sťažené dýchanie (dyspnoe)
- dýchavica, kašeľ alebo bolesť na hrudníku – možné príznaky problémov s pľúcami (pneumonitída)
- bolestivé miesta alebo vredy v ústach so zápalom ďasien (stomatitída)
- pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie kože alebo očného bielka, ospalosť, tmavé sfarbenie moču, krvácanie alebo tvorba modrín ľahšie ako zvyčajne – možné príznaky problémov s pečeňou (hepatitída)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alkalické fosfatázy v krvi
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- zimnica alebo triaška, svrbenie alebo vyrážka, sčervenenie, dýchavičnosť alebo sipot, závraty alebo horúčka, ktoré sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii – možné príznaky reakcie súvisiacej s infúziou
- nízka hladina hemoglobínu v krvi
- nízke hladiny nasledujúcich krviniek v krvi: lymfocyty, neutrofile a krvné doštičky
- vysoké hladiny nasledujúcich enzýmov v krvi: alanínaminotransferáza, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza a kreatínkináza
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- vysoká hladina bilirubínu v krvi
- vysoká hladina kreatinínu v krvi
- vysoká hladina glukózy v krvi
- nízke hladiny draslíka a sodíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- porucha, pri ktorej nadobličky nevytvárajú dostatok určitých hormónov (adrenálna insuficiencia)
- časté bolesti hlavy, zmeny videnia (buď slabé videnie, alebo dvojité videnie), únava a/alebo slabosť, zmätenosť, zníženie krvného tlaku, závraty – možné príznaky problémov s hypofýzou (hypofyzitída)
- vysoká hladina cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako obvykle – možné príznaky diabetes mellitus
- začervenanie očí, bolesť očí a opuch – možné príznaky problémov s uveou, vrstvou pod bielkom očnej gule (uveitída)
- bolesť na hrudníku, rýchly alebo abnormálny srdcový tep, dýchavica v pokoji alebo počas aktivity, hromadenie tekutín s opuchom nôh, členkov a chodidiel, únava – možné príznaky problémov so srdcovým svalom (myokarditída)

- bolesť na hrudi, horúčka, kašeľ, búšenie srdca – možné príznaky problémov s membránou okolo srdca (perikarditída)
- silná bolesť v hornej časti žalúdka, nevoľnosť, vracanie, horúčka, citlivé brucho – možné príznaky problémov so slinivkou brušnou (pankreatitída)
- hnačka alebo častejšia stolica ako zvyčajne, čierna dechtovitá, lepkavá stolica, krv alebo hlien v stolici, silná bolesť alebo citlivosť žalúdka – možné príznaky črevných problémov (kolitída)
- zmena farby kože (vitiligo)
- svrbenie alebo olupovanie kože, kožné rany – možné príznaky závažných kožných reakcií
- bolesť svalov, stuhnutosť, slabosť, bolesť na hrudi alebo silná únava – možné príznaky svalových problémov (myozitída)
- bolesť kĺbov, stuhnutosť, opuch alebo začervenanie, znížený rozsah pohybu v kĺboch – možné príznaky kĺbových problémov (artritída)
- zmeny množstva alebo farby moču, bolesť pri močení, bolesť v oblasti obličiek – možné príznaky problémov s obličkami (nefritída)
- vysoké hladiny hemoglobínu v krvi
- nízke hladiny leukocytov v krvi
- vysoké hladiny lymfocytov v krvi
- nízka hladina albumínu v krvi
- nízka hladina glukózy v krvi
- vysoké hladiny draslíka a sodíka v krvi

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- závažné problémy s nervami, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním, pocit pichania alebo mravenčenia v prstoch na rukách a nohách, na členkoch alebo zápästiach, slabosť v nohách, ktorá sa šíri do hornej časti tela, neistú chôdzu alebo neschopnosť chodiť alebo stúpať po schodoch, ťažkosti s pohybmi tváre vrátane hovorenia, žuvania alebo prehltnutia, dvojité videnie alebo neschopnosť pohybovať očami, ťažkosti s ovládaním močového mechúra alebo čriev, rýchly tep srdca a ochrnutie – možné príznaky Guillainovho-Barrého syndrómu
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- závažná vyrážka a sčervenanie kože na hornej časti tela a rýchle šírenie na iné časti tela, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, niekedy s príznakmi podobnými chrípke, ako je horúčka, bolesť hrdla, kašeľ a bolesť kĺbov (Stevensov-Johnsonov syndróm)
- zápal močového mechúra. Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha (neinfekčná cystitída)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo inak normálnych buniek nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré bojujú proti infekcii. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, ľahšiu tvorbu krvných podliatin (hemofagocytová lymfohistiocytóza)
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri podávaní lieku Tevimbra, ak sa liek Tevimbra podáva spolu s inými protinádorovými liekmi

Zapamätajte si, že je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa iných protinádorových liekov, ktoré dostávate, pretože môžu tiež spôsobiť vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pneumónia
- slabosť, rýchly srdcový tep, dýchavičnosť (anémia)
- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (trombocytopénia)
- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vrede v ústach spôsobené infekciami (neutropénia alebo lymfopénia)

- nedostatočná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zmeny na koži a vlasoch (hypotyreóza)
- zvýšená hladina cukru v krvi, smäd, sucho v ústach, potreba častejšieho močenia, únava, zvýšená chuť do jedla s úbytkom hmotnosti, zmätenosť, nevoľnosť, vracanie, dych s ovocným zápachom, ťažkosti s dýchaním a suchá alebo začervenaná koža – možné príznaky hyperglykémie
- únava, zmätenosť, svalové zášklby, kŕče (hyponatriémia)
- svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus (hypokaliémia)
- kašeľ
- nevoľnosť
- hnačka
- vyrážka
- svrbenie (pruritus)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- únava
- horúčka
- znížená chuť do jedla
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu aspartátaminotransferázy v krvi
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alanínaminotransferázy v krvi
- zvýšená hladina bilirubínu, produktu rozkladu červených krviniek, v krvi, ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, čo nasvedčuje problémom s pečeňou
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi, látky, ktorá sa normálne vylučuje obličkami do moču. Môže to znamenať, že vaše obličky nefungujú správne
- nízka hladina hemoglobínu v krvi
- nízke hladiny nasledujúcich krviniek: leukocyty, lymfocyty, neutrofily a krvné doštičky
- nízka hladina sodíka v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť hyperaktivitu, potenie, chudnutie a smäd (hypertyreóza)
- vysoká hladina cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako normálne – možné príznaky diabetes mellitus (cukrovky)
- bolesť na hrudníku, rýchly alebo nezvyčajný srdcový tep, dýchavičnosť v pokoji alebo počas aktivity, hromadenie tekutín s opuchom nôh, členkov a chodidiel, únava – možné príznaky problémov so srdcovým svalom (myokarditída)
- zvýšený krvný tlak (hypertenzia)
- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe)
- dýchavičnosť, kašeľ alebo bolesť na hrudníku – možné príznaky problémov s pľúcami (pneumonitída)
- silná bolesť v hornej časti žalúdka, nevoľnosť, vracanie, horúčka, na pohmat citlivé brucho – možné príznaky problémov s pankreasom (pankreatitída)
- rany alebo vredy v ústach so zápalom ďasien (stomatitída)
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie, ako je obvyklé, čierna dechtovitá, lepkavá stolica, krv alebo hlien v stolici, silná bolesť alebo citlivosť brucha – možné príznaky črevných problémov (kolitída)
- pocit nevoľnosti (nauzea), vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie kože alebo očných bielok, malátnosť, tmavo sfarbený moč, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako obvyčajne – možné príznaky problémov s pečeňou (hepatitída)
- bolesť svalov (myalgia)
- bolesť kĺbov, stuhnutosť, opuch alebo začervenanie, znížený rozsah pohybu v kĺboch možné príznaky kĺbových problémov (artritída)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alkalickej fosfatázy v krvi
- zimnica alebo triaška, svrbenie alebo vyrážka, sčervenenie, dýchavičnosť alebo sipot, závraty alebo horúčka, ktoré sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii – možné príznaky reakcie súvisiacej s infúziou
- vysoké hladiny nasledujúcich enzýmov v krvi: alanínaminotransferáza a aspartátaminotransferáza

- vysoká hladina bilirubínu v krvi
- vysoké hladiny kreatínkinázy a kreatinínu v krvi
- vysoká hladina glukózy v krvi
- vysoká hladina draslíka v krvi
- nízka hladina draslíka v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy vytvárajúce pre telo vlhkosť, ako sú slzy a sliny (Sjögrenov syndróm)
- únava, opuch v spodnej časti krku, bolesť v prednej časti hrdla – možné príznaky problémov so štítnou žľazou (tyreoiditída)
- nedostatočnosť nadobličiek (porucha, pri ktorej nadobličky nevytvárajú dostatok niektorých hormónov)
- časté bolesti hlavy, zmeny videnia (buď slabozrakosť alebo dvojité videnie), únava a/alebo slabosť, zmätenosť, znížený krvný tlak, závraty – možné príznaky problémov s hypofýzou (hypofyzitída)
- sčervenanie oka, bolesť a opuch oka – možné príznaky problémov postihujúcich uveu, vrstvu pod bielkom oka (uveitída)
- zmeny v množstve alebo farbe moču, bolesť pri močení, bolesť v oblasti obličiek – možné príznaky problémov s obličkami (nefritída)
- bolesť svalov, stuhnutosť, slabosť, bolesť na hrudníku alebo silná únava – možné príznaky svalových problémov (myozitída)
- zmena sfarbenia kože (vitiligo)
- vysoká hladina lymfocytov v krvi
- nízka hladina albumínu v krvi
- vysoká hladina alkalickéj fosfatázy v krvi
- nízka hladina glukózy v krvi
- vysoká hladina sodíka v krvi

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo inak normálnych buniek nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré bojujú proti infekcii. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, častejšiu tvorbu krvných podliatin (hemofagocytová lymfohistiocytóza)
- zápal mozgu, ktorý môže spôsobiť zmätenosť, horúčku, problémy s pamäťou alebo záchvaty (encefalitída)
- závažné nervové problémy, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním, pocit pichania alebo mravčenia v prstoch na rukách, nohách, členkoch alebo zápästiach, slabosť v nohách, ktorá sa šíri do hornej časti tela, neistú chôdzu alebo neschopnosť chodiť alebo stúpať po schodoch, ťažkosti s pohybmi tváre vrátane rozprávania, žuvania alebo prehĺtania, dvojité videnie alebo neschopnosť pohybovať očami, ťažkosti s kontrolou močového mechúra alebo s funkciou čriev, rýchly srdcový tep a paralýza – možné príznaky Guillainovho-Barrého syndrómu
- svalová slabosť a únava (myasténia gravis)
- bolesť na hrudníku, horúčka, kašeľ, búšenie srdca – možné príznaky problémov postihujúcich osrdcovník (perikarditída)
- svrbenie alebo olupovanie kože, vredy na koži – možné príznaky závažných kožných reakcií

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, používanie lieku Tevimbra sa má zastaviť a má sa ihneď vyhľadať lekárska pomoc:

Neznáme (z dostupných údajov)

- červenkasté nevystupujúce, terčíkovité alebo okrúhle škvrny na trupe, často s pľuzgiermi v strede, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke

(TEN).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Tevimbra

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra sú zodpovední za uchovávanie tohto lieku a správnu likvidáciu nepoužitého lieku. Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 10 dní (240 hodín) pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 10 dní (240 hodín) zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C), čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska, sa má liek použiť okamžite po zriedení.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

Neuchováajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku na opätovné použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tevimbra obsahuje

- Liečivo je tislelizumab. Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.
- Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu v 10 ml koncentráту.

Ďalšie zložky sú dihydrát citrónanu sodného (pozri časť 2, “Tevimbra obsahuje sodík“), monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, voda na injekcie.

Ako vyzerá Tevimbra a obsah balenia

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok.

Liek Tevimbra je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčné liekovky Tevimbra sú len na jednorazové použitie. Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tevimbra.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.
- Injekčné liekovky jemne prevracajte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tevimbra podávajte infúziou pomocou intravenózneho súpravy so sterilným, nepyrogénnym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tevimbra sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 10 dní (240 hodín) pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 10 dní (240 hodín) zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C), čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ.
- Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.
- Zlikvidujte akékoľvek nepoužité množstvo lieku, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Injekčné liekovky lieku Tevimbra sú len na jednorazové použitie.