

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der in rekombinanten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1,6 mg Natrium und 0,2 mg Polysorbat 20 (E 432).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 6,5 und eine Osmolalität von etwa 270 bis 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Tevimbra in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierte Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer, SCLC*)

Tevimbra in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC*) bei erwachsenen Patienten.

Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*Gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ*)

Tevimbra in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (*Tumour Area Positivity*) von $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (*Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*)

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

Nasopharynxkarzinom (*Nasopharyngeal Carcinoma, NPC*)

Tevimbra in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tevimbra muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

PD-L1-Testung

Wenn entsprechend der Indikation die Patientenauswahl für die Behandlung mit Tevimbra auf der PD-L1-Tumorexpression basiert, sollte diese mit einem IVD mit CE-Kennzeichnung und entsprechender Zweckbestimmung ermittelt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte ein anderer, validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Tevimbra-Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt entweder 200 mg einmal alle 3 Wochen oder 400 mg einmal alle 6 Wochen, jeweils verabreicht als intravenöse Infusion.

Bei resezierbarem NSCLC in der adjuvanten Behandlungsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tevimbra 400 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 6 Wochen.

Tevimbra-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt entweder 200 mg einmal alle 3 Wochen oder 400 mg einmal alle 6 Wochen, jeweils verabreicht als intravenöse Infusion, in Kombination mit einer Chemotherapie.

Wenn Tevimbra und die Chemotherapie am selben Tag verabreicht werden, muss Tevimbra vor der Chemotherapie verabreicht werden. Beachten Sie die Empfehlungen zur Dosierung sowie zur Anwendung von Corticosteroiden als Prämedikation zur Vorbeugung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen in der Fachinformation des Chemotherapeutikums.

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen mit Tevimbra bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC sollten Patienten eine neoadjuvante Behandlung mit Tevimbra (200 mg alle 3 Wochen) in Kombination mit Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, was eine definitive Operation ausschließt, oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität erhalten, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tevimbra (400 mg alle 6 Wochen) als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen oder bis zum Krankheitsrezidiv, zur Metastasierung oder zu einer inakzeptablen Toxizität.

Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt 4.4)

Eine Dosisreduzierung von Tevimbra als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Tevimbra soll, wie in Tabelle 1 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1 Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen ^{2,3}
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen ³
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³

Schwere kutane Nebenwirkungen (<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs</i>)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³

Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder > 3 bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Dauerhaft absetzen ³
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ($> 2 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (<i>hormone replacement therapy</i>), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (<i>upper limit of normal</i>)</p> <p>¹ Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Corticosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Corticosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Corticosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p>³ Empfohlen wird eine erste Dosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine erste Dosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.</p>		

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Tevimbra ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die erste Infusion von 200 mg muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22- μm -*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Die Infusion der ersten Dosis Tevimbra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis einmal alle 3 Wochen angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, zur Beurteilung des PD-L1-Status des Tumors eine gut validierte Methode zu wählen, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu minimieren.

Patientenkarte

Patienten, die mit Tevimbra behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra mit dem Patienten besprechen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Ereignisse besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Corticosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Corticosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Corticosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach einer Besserung auf einen Grad ≤ 1 sollte ein Ausschleichen der Corticosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID, *autoimmune disease*) legen Daten aus Beobachtungsstudien nahe, dass das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AID erhöht sein kann. Außerdem traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, aber die Mehrheit war leicht und kontrollierbar.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Ausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll

Tislelizumab, wie in Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), einschließlich Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrose (TEN), von denen einige tödlich verliefen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCAR soll Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCAR bestätigt werden, soll Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiose und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelten Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*, HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Corticosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Corticosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Corticosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes soll Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose (Grad ≥ 3) soll Tislelizumab ausgesetzt werden und es soll eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis, nicht-infektiöse Zystitis, Immunthrombozytopenie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abstoßung eines soliden Organtransplantats

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten soll der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie und Zytopenien. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome von HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss Tislelizumab zwecks diagnostischer Abklärung ausgesetzt und eine Behandlung für HLH eingeleitet werden. Bei Bestätigung der HLH ist die Anwendung von Tislelizumab zu beenden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des ECOG-Performance-Status größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen;

aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erforderte; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erforderte; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten soll Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Tevimbra ist in Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verdünnen. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro ml des Konzentrats, entsprechend 4 mg in zwei 10-ml-Durchstechflaschen einer einzelnen Infusion von Tevimbra. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Corticosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von niedrigen Dosen systemischer Corticosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Tislelizumab vermieden werden. Systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Corticosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tevimbra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tislelizumab als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 952 Patienten mit verschiedenen Tumorarten, die 200 mg Tislelizumab alle 3 Wochen erhalten haben. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Anämie (27,7 %) Aspartat-Aminotransferase erhöht (24,7 %), Ermüdung/Fatigue (24,6 %) und Alanin-Aminotransferase erhöht (22,0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 ($\geq 2\%$) waren Anämie (4,8 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (3,7 %), Pneumonie (3,6 %), Hyponatriämie (2,9 %), Bilirubin im Blut erhöht (2,8 %), Hypertonie (2,4 %) und Ermüdung/Fatigue (2,1 %). Bei 1,0 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,61 %), Pneumonitis (0,10 %), Hepatitis (0,10 %), Thrombozytopenie (0,05 %), Dyspnoe (0,05 %) und verringelter Appetit

(0,05 %). Von den 1 952 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 40,7 % länger als 6 Monate und bei 24,7 % länger als 12 Monate.

Die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie basiert auf Daten von 1 950 Patienten mit mehreren Tumorarten, die alle 3 Wochen 200 mg Tislelizumab erhielten, mit Ausnahme der Studie BGB A317-315, in der die Patienten zusätzlich Tislelizumab in einer Dosis von 400 mg einmal alle 6 Wochen als adjuvante Behandlung nach neoadjuvanter Therapie und Operation erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Neutropenie (71,6 %), Anämie (67,2 %), Thrombozytopenie (48,7 %), Übelkeit (43,3 %), Ermüdung/Fatigue (40,8 %), verminderter Appetit (40,1 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (30,6 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (30,3 %), Ausschlag (21,4 %) und Diarrhö (20,3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 ($\geq 2\%$) waren Neutropenie (45,2 %), Anämie (14,5 %), Thrombozytopenie (14,1 %), Hyponatriämie (4,6 %), Hypokaliämie (4,5 %), Ermüdung/Fatigue (4,2 %), Pneumonie (4,0 %), Lymphopenie (3,1 %), Ausschlag (2,9 %), verminderter Appetit (2,6 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (2,2 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (2,1 %). Bei 1,3 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,50 %), Pneumonitis (0,30 %), Dyspnoe (0,20 %), Myokarditis (0,20 %), Hepatitis (0,05 %) Thrombozytopenie (0,05 %), Kolitis (0,05 %), Hypokaliämie (0,05 %) und Myositis (0,05 %). Von den 1 950 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 56,5 % 6 Monate oder länger und bei 31,9 % 12 Monate oder länger.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in dem gepoolten Datensatz für die mit Tevibra als Monotherapie (N = 1 952) und in Kombination mit Chemotherapie (N = 1 950) behandelten Patienten gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2 Nebenwirkungen von Tevibra als Monotherapie (N = 1 952) und in Kombination mit Chemotherapie (N = 1 950)

	Tislelizumab-Monotherapie N = 1 952	Tislelizumab plus Chemotherapie N = 1 950
Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie ¹	Häufig*	Sehr häufig*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie ²	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie ³	Sehr häufig*	Sehr häufig*
Neutropenie ⁴	Häufig	Sehr häufig
Lymphopenie ⁵	Häufig	Sehr häufig
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		
Sjögren-Syndrom	#	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen		
Hypothyreose ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperthyreose ⁷	Häufig	Häufig
Thyreoiditis ⁸	Häufig	Gelegentlich
Nebenniereninsuffizienz ⁹	Gelegentlich	Gelegentlich

Hypophysitis ¹⁰	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyperglykämie ¹¹	Häufig	Sehr häufig
Hyponatriämie ¹²	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie ¹³	Häufig	Sehr häufig*
Diabetes mellitus ¹⁴	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Guillain-Barré-Syndrom	Selten	Selten
Enzephalitis ¹⁵	#	Selten
Myasthenia gravis	#	Selten
Augenerkrankungen		
Uveitis ¹⁶	Gelegentlich	Gelegentlich
Herzerkrankungen		
Myokarditis ¹⁷	Gelegentlich	Häufig*
Perikarditis	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie ¹⁸	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig*	Häufig*
Pneumonitis ¹⁹	Häufig*	Häufig*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarröh ²⁰	Sehr häufig	Sehr häufig
Stomatitis ²¹	Häufig	Häufig
Pankreatitis ²²	Gelegentlich	Häufig
Kolitis ²³	Gelegentlich	Häufig
Zöliakie	Selten	#
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hepatitis ²⁴	Häufig*	Häufig*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag ²⁵	Sehr häufig	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig	Sehr häufig
Vitiligo ²⁶	Gelegentlich	Gelegentlich
Erythema multiforme	Gelegentlich	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Selten	#
Toxische epidermale Nekrolyse ²⁷	Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	Häufig	Sehr häufig
Myalgie	Häufig	Häufig
Myositis ²⁸	Gelegentlich	Gelegentlich*
Arthritis ²⁹	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nephritis ³⁰	Gelegentlich	Gelegentlich
Nicht-infektiöse Zystitis ³¹	Selten	#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung/Fatigue ³²	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber ³³	Sehr häufig	Sehr häufig
Verringelter Appetit	Sehr häufig*	Sehr häufig
Untersuchungen		
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Bilirubin im Blut erhöht ³⁴	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	Sehr häufig

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ³⁵	Häufig	Häufig
1 Pneumonie umfasst die bevorzugten Begriffe (<i>preferred terms</i> , PTs) Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, durch <i>Pneumocystis jirovecii</i> ausgelöste Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Pneumonie durch <i>Candida</i> , Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Staphylokokken und virale Pneumonie.		
2 Anämie umfasst die PTs Anämie und Hämoglobin erniedrigt.		
3 Thrombozytopenie umfasst die PTs Thrombozytopenie, erniedrigte Thrombozytenzahl und Immunthrombozytopenie.		
4 Neutropenie umfasst die PTs Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.		
5 Lymphopenie umfasst die PTs Lymphopenie, erniedrigte Lymphozytenzahl und erniedriger Anteil an Lymphozyten.		
6 Hypothyreose umfasst die PTs Hypothyreose, antithyreoidale Antikörper erhöht, immunvermittelte Unterfunktion der Schilddrüse, Schilddrüsenhormone erniedrigt, Thyroxin frei erniedrigt, Trijodthyronin frei erniedrigt, Trijodthyronin erniedrigt, primäre Hypothyreose, zentrale Hypothyreose und Thyroxin erniedrigt.		
7 Hyperthyreose umfasst die PTs Thyreotropin im Blut erniedrigt, Hyperthyreose, immunvermittelte Überfunktion der Schilddrüse, Thyroxin frei erhöht, Thyroxin erhöht, freies Trijodthyronin erhöht und Trijodthyronin erhöht.		
8 Thyreoiditis umfasst die PTs Thyreoiditis, Immunthyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, stumme Thyreoiditis und Thyreoiditis subakut.		
9 Nebenniereninsuffizienz umfasst die PTs Addisonsche Krankheit, Nebenniereninsuffizienz, Glucocorticoid-Mangel, immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz primär und Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär.		
10 Hypophysitis umfasst die PTs Hypophysitis und Hypopituitarismus.		
11 Hyperglykämie umfasst die PTs Hyperglykämie und Glukose im Blut erhöht.		
12 Hyponatriämie umfasst die PTs Hyponatriämie und erniedrigtes Natrium im Blut.		
13 Hypokaliämie umfasst die PTs Hypokaliämie und erniedrigtes Kalium im Blut.		
14 Diabetes mellitus umfasst die PTs Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose, diabetische Ketose, Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1 und latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen.		
15 Enzephalitis umfasst den PT immunvermittelte Enzephalitis.		
16 Uveitis umfasst die PTs Chorioretinitis, Iridozyklitis, Uveitis und Iritis.		
17 Myokarditis umfasst die PTs Myokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Autoimmunmyokarditis.		
18 Hypertonie umfasst die PTs Hypertonie, erhöhter Blutdruck und essenzielle Hypertonie.		
19 Pneumonitis umfasst die PTs Pneumonitis, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und organisierende Pneumonie.		
20 Diarrhö umfasst die PTs Diarrhö und häufige Darmentleerungen.		
21 Stomatitis umfasst die PTs Stomatitis, Mundulzeration, Erosion an der Mundschleimhaut und aphthöses Ulkus.		
22 Pankreatitis umfasst die PTs Amylase erhöht, Lipase erhöht, Pankreatitis und akute Pankreatitis.		
23 Kolitis umfasst die PTs autoimmune Kolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa und immunvermittelte Enterokolitis.		
24 Hepatitis umfasst die PTs Hepatitis, arzneimittelbedingter Leberschaden, Lebertoxizität, Leberfunktion anomal, immunvermittelte Hepatitis, Leberverletzung und autoimmune Hepatitis.		
25 Ausschlag umfasst die PTs Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ekzem, erythematöser Hauthausschlag, Dermatitis, akute febrile neutrophile Dermatose, autoimmune Dermatitis, allergische Dermatitis, Dermatitis exfoliativa, Ausschlag papulös, Urtikaria, Erythem, Exfoliation der Haut, Medikamentenausschlag, makulöser Ausschlag, Psoriasis, Ausschlag pustulös, akneiforme Dermatitis, Ausschlag mit Juckreiz, lichenoide Keratose, Handekzem, immunvermittelte Dermatitis, Ausschlag follikulär, Erythema nodosum und Pemphigoid.		
26 Vitiligo umfasst die PTs Leukoderm-Depigmentierung, Hauthypopigmentierung und Vitiligo.		
27 Erfahrung nach der Markteinführung.		
28 Myositis umfasst die PTs Myositis, Rhabdomyolyse und immunvermittelte Myositis.		
29 Arthritis umfasst die PTs Arthritis, Polyarthritis und immunvermittelte Arthritis.		
30 Nephritis umfasst die PTs Nephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose, Glomerulonephritis membranös, immunvermittelte Nierenkrankheit, tubulo-interstitielle Nephritis und immunvermittelte Nephritis.		
31 Nicht-infektiöse Zystitis umfasst die PTs nicht-infektiöse Zystitis und immunvermittelte Zystitis. Nach der Markteinführung wurde über Fälle von immunvermittelter Zystitis berichtet.		
32 Ermüdung/Fatigue umfasst die PTs Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein, physische Dekonditionierung und Lethargie.		
33 Fieber umfasst die PTs Körpertemperatur erhöht und Fieber.		
34 Bilirubin im Blut erhöht umfasst die PTs Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht und Hyperbilirubinämie.		

³⁵ Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion umfasst PTs für anaphylaktische Reaktion, Schüttelfrost, Hornhautödem, Dermatitis allergisch, Medikamentenausschlag, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Gesichtsödem, Zahnfleischschwellung, Überempfindlichkeit, Kehlkopfobstruktion, Kehlkopfödem, Lippenödem, Lippe geschwollen, Schwellung im Mund, allergischer Pruritus, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, allergische Rhinitis, schwelendes Gesicht, Zungenödem, Typ-I-Allergie, Urtikaria, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
* Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang
Nicht berichtet in dieser gepoolten Einstellung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tislelizumab als Monotherapie in klinischen Studien wider. Einzelheiten zu den signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie werden angegeben, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur Tislelizumab-Monotherapie festgestellt wurden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 5,1 % der Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (1,3 %), Grad 2 (2,1 %), Grad 3 (1,3 %), Grad 4 (0,3 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 4,1 Monate (Spanne: 1,0 Tage bis 55,0 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,8 Monate (Spanne: 7,0 Tage bis 33,7 Monate). Bei 1,8 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,9 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Pneumonitis klang bei 47,0 % der Patienten ab.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Pneumonitis häufiger bei Patienten mit einer vorherigen Thoraxbestrahlung auf (8,4 %) als bei Patienten, die keine vorherige Thoraxbestrahlung erhalten hatten (3,6 %).

Unter den NSCLC-Patienten, die Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, kam es bei 11,2 % zu einer Pneumonitis. Unter den mit der Tislelizumab-Monotherapie behandelten NSCLC-Patienten trat bei 8,3 % eine Pneumonitis auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,2 % der Patienten eine immunvermittelte Hepatitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,2 %), Grad 3 (0,6 %) und Grad 4 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 22,0 Tage (Spanne: 1,0 Tage bis 4,1 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,1 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 6,6 Monate). Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab aufgrund einer immunvermittelten Hepatitis unterbrochen. Hepatitis klang bei 60,9 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut bei 12,6% der Patienten auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (7,7 %), Grad 2 (3,7 %), Grad 3 (1,0 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 36,1 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 1,1 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 36,7 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt, und bei 1,3 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Nebenwirkungen der Haut klangen bei 72,0 % der Patienten ab.

In der Überwachung nach Markteinführung wurde über Fälle von SJS und TEN berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,6 % der Patienten eine immunvermittelte Kolitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,4 %) und vom Grad 3 (0,2 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,0 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 26,5 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 28,0 Tage (Spanne: 9,0 Tage bis 26,7 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,4 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Kolitis klang bei 81,8 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,8 % der Patienten immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,3 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 39,3 Monate) und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 5,0 Tage bis 5,2 Monate). Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myositis/Rhabdomyolyse klang bei 75,0 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Hypothyreose:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 13,8 % der Patienten eine Hypothyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (6,4 %), Grad 2 (7,3 %), Grad 3 (0,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 4,0 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 29,9 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 2,1 Monate (Spanne: 2,0 Tage bis 27,0 Monate). Tislelizumab wurde bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,6 % der Patienten unterbrochen.

Hypothyreose klang bei 36,4 % der Patienten ab.

Hyperthyreose:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 5,1 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (4,4 %) und Grad 2 (0,7 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,1 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 39,4 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 1,4 Monate (Spanne: 8,0 Tage bis 22,1 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,3 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Hyperthyreose klang bei 77,0 % der Patienten ab.

Thyreoiditis:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,1 % der Patienten eine Thyreoiditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,5 %) und vom Grad 2 (0,6 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 20,7 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 2,0 Monate (Spanne: 20,0 Tage bis 15,3 Monate). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,2 % der Patienten unterbrochen. Thyreoiditis klang bei 38,1 % der Patienten ab.

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,5 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 10,3 Monate (Spanne: 1,4 Monate bis 16,9 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung betrug 1,9 Monate (Spanne: 30,0 Tage bis 13,6 Monate). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,4 % der Patienten unterbrochen. Nebenniereninsuffizienz klang bei 30,0 % der Patienten ab.

Hypophysitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Hypophysitis (Grad 2) bei 0,3 % der Patienten auf.

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 9,0 Monate (Spanne: 22,0 Tage bis 16,2 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung betrug 2,3 Monate (nur 1 abgeklungenes Ereignis). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei keinem Patienten unterbrochen. Hypophysitis klang bei 20,0 % der Patienten ab.

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,6 % der Patienten Diabetes mellitus Typ 1 auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,5 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 36,1 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 22,0 Tage (Spanne: 5,0 Tage bis 3,6 Monate). Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,2 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Diabetes mellitus Typ 1 klang bei 8,3 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,2 % der Patienten immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,1 %) und Grad 3 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 12,1 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 9,0 Tage (gleich für 2 abgeklungene Ereignisse). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung klang bei 50,0 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Myokarditis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,8 % der Patienten eine immunvermittelte Myokarditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,4 %), Grad 2 (0,2 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,6 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 33,6 Monate), und die mittlere Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 15,6 Monate). Bei 0,4 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,4 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myokarditis klang bei 60,0 % der Patienten ab.

Bei 1,2 % der Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, kam es zu einer Myokarditis, darunter auch Ereignissen vom Grad 5 (0,2 %).

Wirkungen auf die Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Tislelizumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 3,0 % der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf, darunter Ereignisse vom Grad 3 (0,1 %). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet.

Laborauffälligkeiten

Bei Patienten, die mit Tislelizumab-Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 0,1 % für erhöhtes Hämoglobin, 4,4 % für erniedrigtes Hämoglobin, 0,9 % für erniedrigte Leukozyten, 8,9 % für erniedrigte Lymphozyten, 0,2 % für erhöhte Lymphozyten, 2,1 % für erniedrigte Neutrophile, 1,3 % für erniedrigte Thrombozyten, 2,6 % für erhöhte Alanin-Aminotransferase, 0,3 % für erniedrigtes Albumin, 2,7 % für erhöhte alkalische Phosphatase, 4,8 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,8 % für erhöhtes Bilirubin, 1,9 % für erhöhte Kreatinkinase, 1,2 % für erhöhtes Kreatinin, 4,4 % für erhöhte Glukose, 0,5 % für erniedrigte Glukose, 0,9 % für erhöhtes Kalium, 2,9 % für erniedrigtes Kalium, 0,1 % für erhöhtes Natrium, 6,5 % für erniedrigtes Natrium.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 14,2 % bei erniedrigtem Hämoglobin, 23,3 % bei verminderten Leukozyten, 17,9 % bei erniedrigten Lymphozyten, 0,1 % bei erhöhten Lymphozyten, 47,2 % bei verminderten Neutrophilen, 14,1 % bei verminderten Blutplättchen, 3,5 % bei erhöhter Alanin-Aminotransferase, 0,5 % bei erniedrigtem Albumin, 0,8 % bei erhöhter alkalischer Phosphatase, 3,1 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,0 % für erhöhtes Bilirubin, 2,3 % für erhöhte Kreatinkinase, 1,8 % für erhöhtes Kreatinin, 0,5 % für erniedrigte Glukose, 1,2 % für erhöhte Glukose, 1,3 % für erhöhtes Kalium, 7,6 % für vermindertes Kalium, 0,3 % für erhöhtes Natrium und 11,5 % für erniedrigtes Natrium.

Immunogenität

Von 3 614 Patienten, die hinsichtlich Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) auswertbar waren, wurden 21,1 % der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Bei 0,9 % der Patienten wurden neutralisierende Antikörper (*neutralising antibodies*, NAbs) nachgewiesen. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass der ADA-Status eine statistisch signifikante Kovariate für die Clearance war; das Vorhandensein therapiebedingter ADA gegen Tislelizumab scheint jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Wirksamkeit zu haben.

Bei den ADA-auswertbaren Patienten, die 200 mg einmal alle drei Wochen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie (einschließlich 400 mg adjuvant einmal alle sechs Wochen bei operablem NSCLC) behandelt wurden, wurden in der ADA-positiven Population im Vergleich zur ADA-negativen Population die folgenden Raten an Nebenwirkungen beobachtet: Grad ≥ 3 Nebenwirkungen 52,5 % gegenüber 42,1 %, schwerwiegende Nebenwirkungen 39,0 % gegenüber 31,8 %, Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Tislelizumab-Behandlung führten, 12,3 % gegenüber 11,4 %: (bei Monotherapie); UE vom Grad ≥ 3 80,0 % vs. 78,6 %, SUE 43,3 % vs. 41,0 %, UE, die zum Abbruch der Tislelizumab-Behandlung führen 13,6 % vs. 13,5 % (bei Kombinationstherapie). Patienten, die therapiebedingte ADAs entwickelten, wiesen bei Studienbeginn tendenziell einen schlechteren Gesundheitszustand und schwerere Krankheitsmerkmale auf, was die Interpretation der

Sicherheitsanalyse erschweren kann. Die verfügbaren Daten lassen keine eindeutigen Schlüsse auf mögliche Nebenwirkungsmuster zu.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden unter Tislelizumab-Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von < 65 Jahren und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren festgestellt. Die Daten für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit Tislelizumab vor. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll unverzüglich eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF09

Wirkmechanismus

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper gegen PD-1, der an die extrazelluläre Domäne des humanen PD-1 bindet. Er blockiert kompetitiv die Bindung von PD-L1 und PD-L2, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität von T-Zellen in zellbasierten *In-vitro*-Tests.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Basierend auf einer Modellierung und Simulation der Exposition-Wirkungs-Beziehungen für die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab gibt es keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen den Dosierungen 200 mg einmal alle 3 Wochen und 400 mg einmal alle 6 Wochen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC: BGB-A317-315

BGB-A317-315 war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Tislelizumab plus platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvantem Tislelizumab als Monotherapie versus einer neoadjuvanten Behandlung mit Placebo plus platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvantem Placebo bei Patienten mit resezierbarem NSCLC im Stadium II oder IIIA.

Die Studie umfasste Patienten mit histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium II oder IIIA (gemäß AJCC, 8. Auflage) mit ECOG-PS von 0 oder 1 und keinen bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-

Translokationen sowie bestätigter Eignung für eine R0-Resektion mit kurativer Intention. Patienten mit Stadium IIIB wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die folgenden Selektionskriterien definieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die in das Anwendungsgebiet eingeschlossen sind und die eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums II-IIIA gemäß der 8. Auflage der AJCC-Staging-Kriterien widerspiegeln:

- Tumorgröße > 4 cm; oder Tumoren jeglicher Größe mit entweder N1- oder N2-Status
- Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direkt in die Pleura visceralis, die Pleura parietalis, die Brustwand, den Hauptbronchus, den Nervus phrenicus, die Pleura mediastinalis, das parietale Perikard)
- Tumoren > 4 cm, die eine sich bis zum Hilus erstreckende obstruktive Atelektase verursachen und dabei Teile der Lunge, die ganze Lunge oder einen Hauptbronchus einbeziehen, unabhängig von der Entfernung zur Carina, oder die in die Pleura visceralis eindringen (PL1 oder PL2) mit N0-Status;
- Tumoren mit einem oder mehreren separaten Knoten im selben Lappen wie das primäre Lungenkarzinom

Insgesamt wurden 453 Patienten randomisiert (1:1) folgenden Behandlungen zugeteilt:

- Tislelizumab-Arm: neoadjuvantes Tislelizumab 200 mg an Tag 1 in Kombination mit entweder Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Pemetrexed 500 mg/m² oder Paclitaxel 175 mg/m² an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus für 3 bis 4 Zyklen. Im Anschluss an die Operation wurde adjuvantes Tislelizumab 400 mg alle 6 Wochen für bis zu 8 Zyklen gegeben.
- Placebo-Arm: neoadjuvantes Placebo an Tag 1 in Kombination mit entweder Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Pemetrexed 500 mg/m² oder Paclitaxel 175 mg/m² an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus für 3 bis 4 Zyklen. Im Anschluss an die Operation wurde adjuvantes Placebo alle 6 Wochen für bis zu 8 Zyklen gegeben.

Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erhielten Pemetrexed, und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Paclitaxel. Die Wahl von Cisplatin oder Carboplatin lag für alle Patienten im Ermessen der Prüfärzte. Wenn indiziert, erhielten die Patienten eine postoperative adjuvante Strahlentherapie vor der adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab oder Placebo. Die Verabreichung von Tislelizumab und Chemotherapie wurde fortgesetzt, bis die Behandlung abgeschlossen war, eine Krankheitsprogression, inakzeptable UE oder der Tod eintraten oder bis zur Entscheidung des Patienten und/oder des Prüfärztes, die Studienbehandlung zu beenden.

Die dual-primären Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS) laut verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) und die Rate starken pathologischen Ansprechens (*major pathological response*, MPR) laut verblindeter unabhängiger pathologischer Überprüfung (*blinded independent pathological review*, BIPR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Rate pathologischer Komplettremissionen (*pathological complete response*, pCR) laut BIPR sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Demografische Daten und Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen gleich verteilt. Die Ausgangsmerkmale aller 453 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 30 bis 80 Jahre); 40 % waren ≥ 65 Jahre alt; 3,3 % waren ≥ 75 Jahre alt; 90,5 % waren männlich; 100 % Asiaten (alle in China rekrutiert), 65,3 % mit einem ECOG-PS von 0; 84,5 % waren aktuelle oder ehemalige Raucher; 78,1 % mit diagnostizierter plattenepithelialer Histologie; 58,5 % mit Krankheitsstadium IIIA; 57,8 % mit PD-L1-Expression von ≥ 1 %.

In dem Arm mit Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie hatten 84,1 % der Patienten eine definitive Operation im Vergleich zu 76,2 % der Patienten in dem Arm mit platinhaltiger Chemotherapie.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung von MPR, EFS, pCR und OS bei Patienten im Tislelizumab-Arm im Vergleich zu Patienten, die per Randomisierung dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenauswertung für das EFS (Datenstichtag 21. August 2023) betrug die EFS HR 0,56 (95 %-KI: 0,40; 0,79; einseitiger p-Wert 0,0003) und die medianen OS Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 24,6 Monate im Tislelizumab-Arm bzw. 22,7 Monate im Placebo-Arm.

Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2 fassen die Wirksamkeitsergebnisse zusammen. Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Endauswertung (Datenstichtag 7. März 2025) betragen die medianen OS Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 43,3 Monate (95 %-KI: 41,2; 44,6) im Tislelizumab-Arm bzw. 41,6 Monate (95 %-KI: 39,9; 43,8) im Placebo-Arm.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der Studie BGB-A317-315¹

	Tislelizumab-Arm (n = 226)	Placebo-Arm (n = 227)
Ereignisfreies Überleben		
Ereignisse, n (%)	72 (31,9)	98 (43,2)
Median (Monate) (95 %-KI)	NR (50,3; NE)	30,6 (16,6; 45,3)
HR (95 %-KI) ^a		0,58 (0,43; 0,79)
Starkes pathologisches Ansprechen (MPR)		
n (%)	127 (56,2)	34 (15)
95 %-KI ^c	(49,5; 62,8)	(10,6, 20,3)
Differenz, % (95 %-KI) ^d		41,1 (33,2; 49,1)
p-Wert ^e		< 0,0001
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	52 (23,0)	70 (30,8)
Median (Monate) (95 %-KI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95 %-KI) ^a		0,65 (0,45; 0,93)
p-Wert ^b		0,0093

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; NE = nicht einschätzbar; NR = nicht erreicht (*not reached*)

Patienten ohne Operation oder pathologische Ergebnisse wurden als Non-Responder eingestuft.

¹ Die vorab festgelegte Endauswertung der MPR basierte auf Daten zum Datenstichtag 20. Februar 2023 und die vorab festgelegte Endauswertung des EFS und des OS basierte auf Daten zum Datenstichtag 7. März 2025.

^a Hazard Ratio und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT (*interactive response technology*).

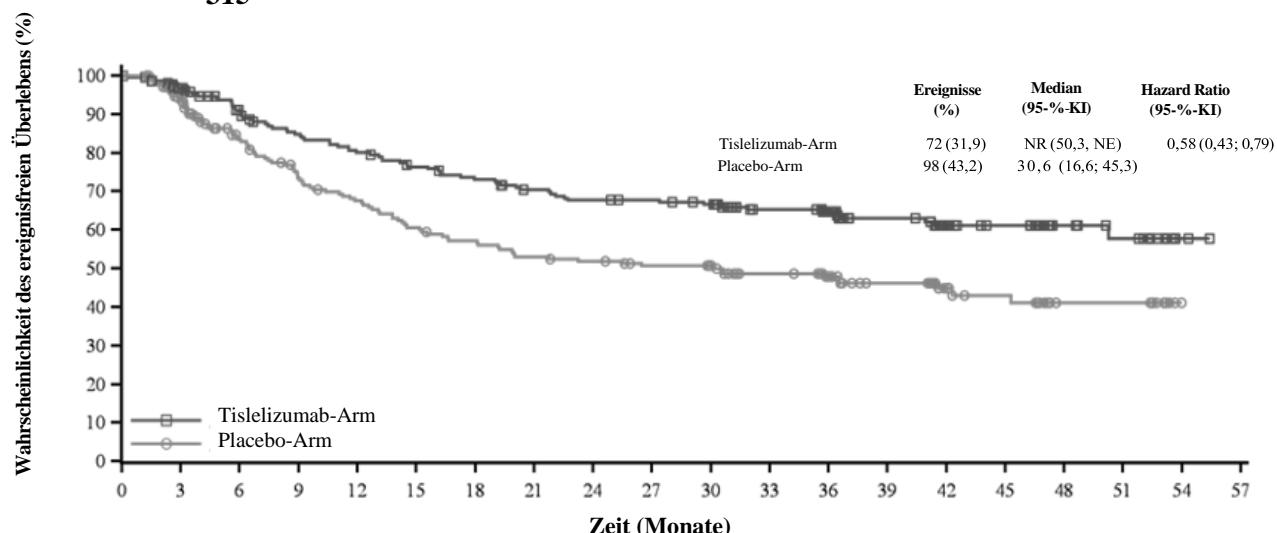
^b Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test geschätzt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

^c Das 95 %-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.

^d Die gemeinsame Risikodifferenz gemäß Mantel-Haenszel wurde zusammen mit ihren 95 %-KI geschätzt, berechnet mittels Normal-Approximation und Sato-Varianzschätzung, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

^e Der p-Wert wurde mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ermittelt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

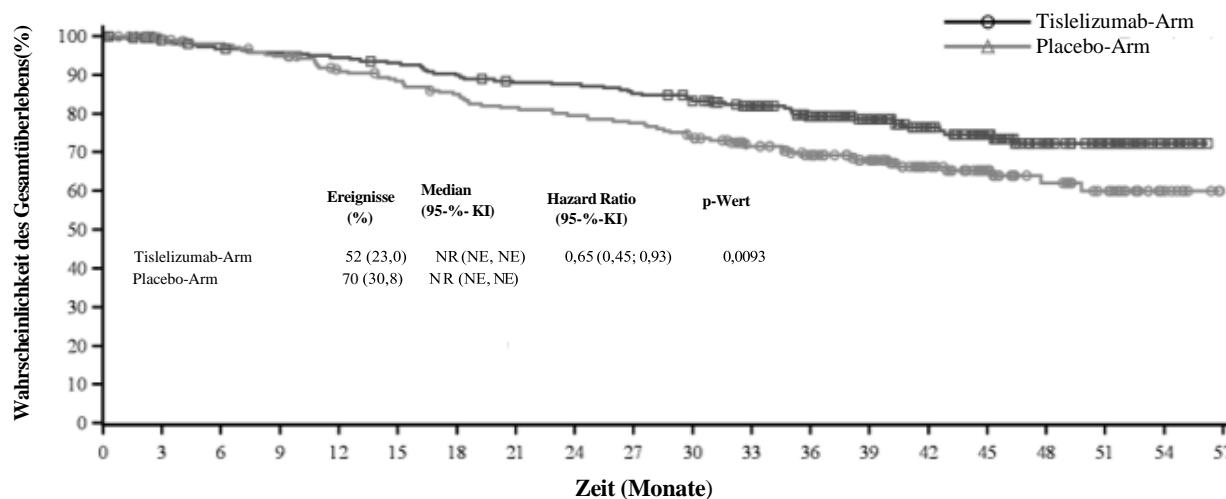
Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens in der Studie BGB-A317-315



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie BGB-A317-315



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

In der Studie BGB-A317-315 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten nach PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Tislelizumab-Arm [n = 130; 58 %] vs. Placebo-Arm [n = 132; 58 %]) und PD-L1-Expression $< 1\%$ (ohne nicht auswertbare/unbestimmte) (Tislelizumab-Arm [n = 89; 39 %] vs. Placebo-Arm [n = 84; 37 %]) durchgeführt. Die EFS-HR betrug 0,53 (95 %-KI: 0,35; 0,79) bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. 0,70 (95 %-KI: 0,43; 1,14) bei Patienten mit PD-L1 $< 1\%$. Die OS HR betrug 0,61 (95 %-KI: 0,38; 0,98) bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. 0,91 (95 %-KI: 0,50; 1,64) bei Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$.

Erstlinienbehandlung von nicht-plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Platin-Pemetrexed im

Vergleich zu Platin-Pemetrexed allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 334 Patienten wurden randomisiert (2:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² und Carboplatin AUC (*area under the curve*) 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m² (T+PP-Arm, N = 223) oder Pemetrexed 500 mg/m² und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m² (PP-Arm, N = 111). Die Wahl des Platins (Cisplatin oder Carboplatin) lag im Ermessen des Prüfarztes.

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht. Nach der Verabreichung von 4, 5 oder 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes erhielten die Patienten im T+PP-Arm Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² in einem 3-Wochen-Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität. Patienten im PP-Arm erhielten Pemetrexed 500 mg/m² allein bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität, und diejenigen, bei denen eine unabhängige Gutachterkommission (*Independent Review Committee*, IRC) eine Krankheitsprogression bestätigte, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumor cells*, TC (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Stadium der Erkrankung (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des *Cancer Staging Manuals*. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, in den zweiten 6 Monaten alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

Die Ausgangsmerkmale bei Patienten in der Studie BGB-A317-304 waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 25 bis 75), 29 % 65 Jahre oder älter; 74 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China); 23,4 % mit ECOG-PS von 0 und 76,6 % mit ECOG-PS von 1; 18,3 % mit Krankheitsstadium IIIB; 26,6 % mit unbekanntem Status für ALK-Translokation und 73,4 % mit negativer ALK-Translokation; 36,2 % Nie-Raucher; 5,4 % mit Hirnmetastasen. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß RECIST v1.1 nach IRC in der *Intent-to-treat*(ITT)-Analyse. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), die Objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenschnitt 23. Jan. 2020) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter T+PP im Vergleich zu PP. Die stratifizierte *Hazard Ratio* betrug 0,65 (95 %-KI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), mit einem medianen PFS von 9,7 Monaten mit T+PP und 7,6 Monaten mit PP. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 9,9 Monate im T+PP-Arm und 9,7 Monate im PP-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung (Datenschnitt 26. Okt. 2020) entsprachen denen der Zwischenauswertung. Bei der Endauswertung betrugen die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 18,4 Monate im T+PP-Arm und 18,0 Monate im PP-Arm.

Unter den 334 Patienten der Studie BGB-A317-304 wiesen 110 Patienten (33 %) eine PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von $\geq 50\%$ auf. Von diesen waren 74 Patienten in der Gruppe mit Tislelizumab und Chemotherapie und 36 Patienten in der Gruppe mit Placebo und Chemotherapie. Die Wirksamkeitsergebnisse der Patienten mit einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von $\geq 50\%$ aus der Endauswertung sind in Tabelle 4 dargestellt, und die Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das PFS und das OS sind Abbildung 3 bzw. 4 zu entnehmen.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-304 bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

Endpunkt	Tislelizumab + Pemetrexed + Platin (n = 74)	Pemetrexed + Platin (n = 36)
PFS		
Ereignisse, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifizierte Hazard Ratio ^a (95-%-KI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Todesfälle, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio ^a (95-%-KI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Bestes Gesamtansprechen, n (%)^b		
ORR ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95-%-KI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
DoR^b		
Mediane DoR, (Monate) (95-%-KI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); ORR = Objektive Ansprechraten (<i>objective response rate</i>); DoR = Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); NE = nicht schätzbar (<i>not estimable</i>).		
Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.		
^a Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Pemetrexed+Platin-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt und nach Krankheitsstadium (IIIB versus IV) stratifiziert.		
^b Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.		
^c 95-%-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.		

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 $\geq 50\%$

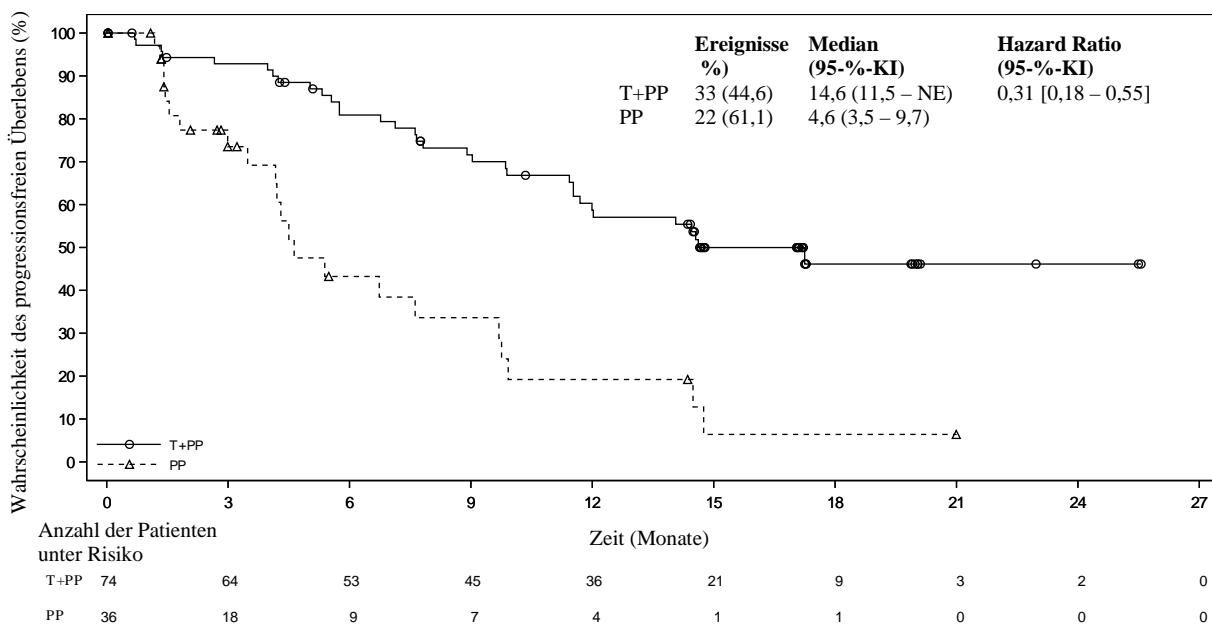
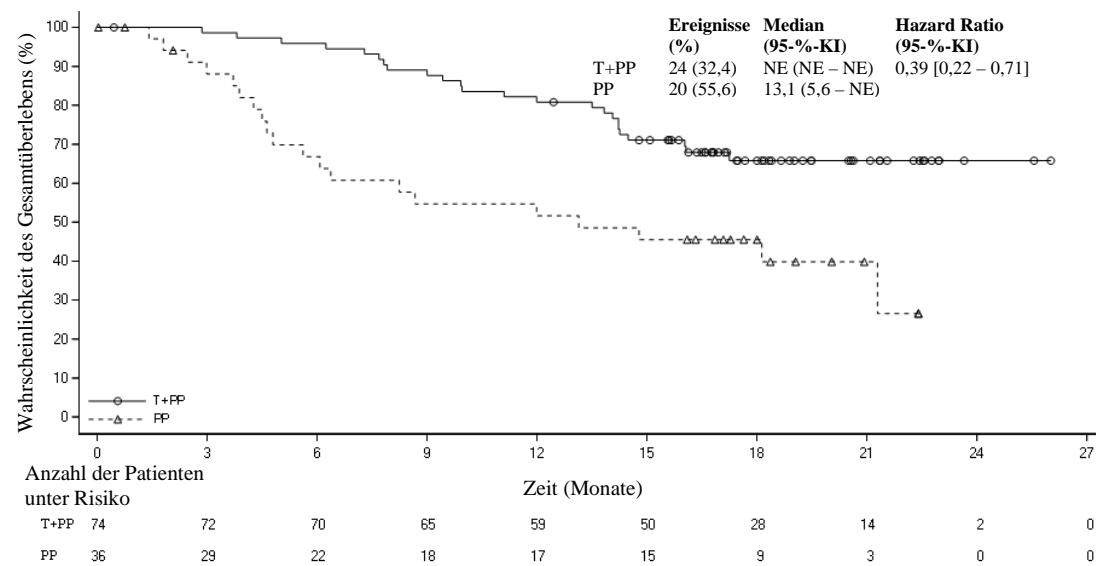


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des OS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 $\geq 50\%$



Erstlinienbehandlung von plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin oder nab-Paclitaxel plus Carboplatin gegenüber der von Paclitaxel plus Carboplatin allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem plattenepithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 360 Patienten wurden randomisiert (1:1:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m² und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-Arm, N = 120), oder Tislelizumab 200 mg in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m² und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-Arm, N = 119), oder Paclitaxel 175 mg/m² und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-Arm, N = 121).

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht, bis der Patient 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach dem Ermessen des Prüfarztes erhalten hatte. Die Patienten in den T+nPC- und T+PC-Armen erhielten Tislelizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Patienten im PC-Arm, bei denen die Erkrankung fortgeschritten war, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumour cells*, TC) (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Tumorstadium (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des Cancer Staging Manuals. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, dann alle 9 Wochen für den Rest des ersten Jahres und anschließend alle 12 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 62,0 Jahre (Spanne: 34 bis 74), 35,3 % 65 Jahre oder älter; 91,7 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China), 23,6 % mit ECOG-PS von 0 und 76,4 % mit ECOG-PS von 1; 33,9 % diagnostiziert im Stadium IIIB und 66,1 % diagnostiziert im Stadium IV zu Studienbeginn; 16,4 % Nie-Raucher; 38,3 % mit PD-L1-TC-Score < 1 %, 25,3 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 1 % und ≤ 49 %, 34,7 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 50 %. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRC nach RECIST v1.1 in der ITT-Analyse, das sequentiell in den Armen T+PC versus PC und den Armen T+nPC versus PC getestet werden sollte. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechraten (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenstichtag 06. Dez. 2019) und zeigte statistisch signifikante Verbesserungen des PFS unter Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin (T+PC-Arm) und Tislelizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (T+nPC-Arm) im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin allein (PC-Arm). Die stratifizierte HR (T+PC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,48 (95 %-KI: 0,34; 0,69; p < 0,0001). Die stratifizierte HR (T+nPC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,45 (95 %-KI: 0,32; 0,64; p < 0,0001). Das mediane PFS lag im T+PC-Arm bei 7,6 Monaten, im T+nPC-Arm bei 7,6 Monaten und im PC-Arm bei 5,4 Monaten. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 8,8 Monate im T+PC-Arm, 8,8 Monate im T+nPC-Arm und 8 Monate im PC-Arm.

Die Endauswertung (Datenstichtag 30. Sept. 2020) zeigte einheitliche Ergebnisse mit der Zwischenauswertung. Bei der Endauswertung betrugen die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 18,8 Monate im T+PC-Arm, 18,9 Monate im T+nPC-Arm und 18,1 Monate im PC-Arm.

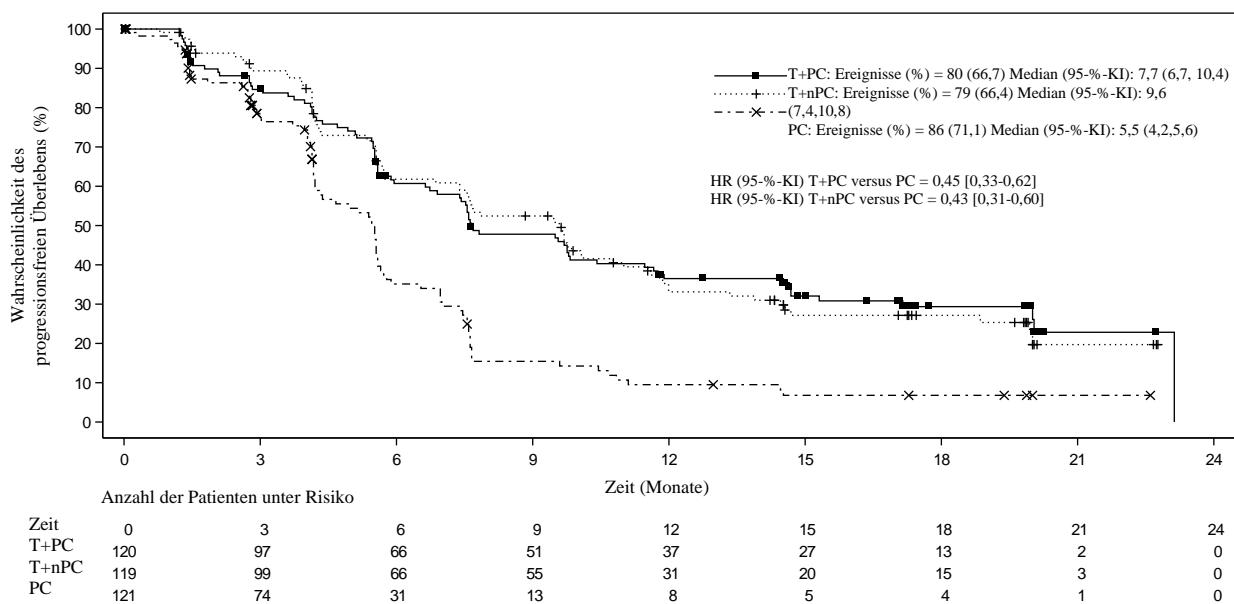
Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung sind in Tabelle 5, Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-307

Endpunkt	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 120)	Tislelizumab + nabPaclitaxel + Carboplatin (N = 119)	Paclitaxel + Carboplatin (N = 121)
PFS			
Ereignisse, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio ^a (95 %-KI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Todesfälle, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,752 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 %-KI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
DoR^b			
Mediane DoR, (Monate) (95 %-KI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); ORR = Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); DoR = Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); NE = nicht schätzbar (not estimable).			
^a Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Krankheitsstadium (IIIB versus IV) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen ($\geq 50\%$ TC versus 1 % bis 49 % TC versus < 1 % TC).			
^b Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.			

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in BGB-A317-307 gemäß IRC

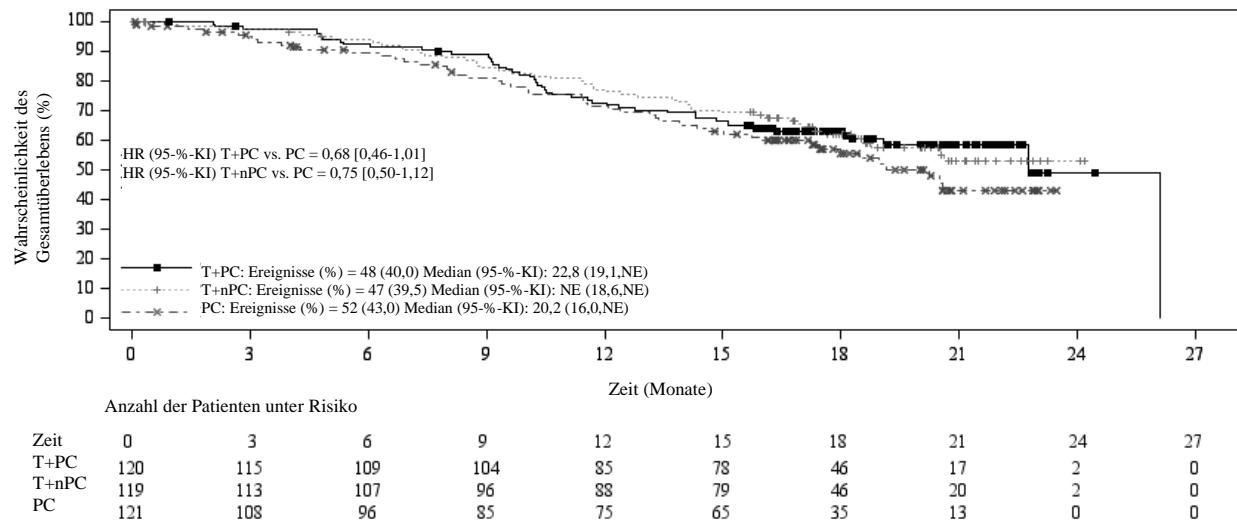
T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm



KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin.

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des OS in BGB-A317-307

T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm



KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin; NE = nicht schätzbar (not estimable).

Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten PFS-Behandlungseffekt über wichtige demografische und prognostische Subgruppen hinweg, einschließlich der PD-L1-Expression von < 1%, 1 bis 49 % und ≥ 50 % und der Krankheitsstadien IIIB und IV:

- für T+PC, mit einer PFS-HR von 0,57 (95 %-KI, HR = 0,34, 0,94) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 %-KI, HR = 0,21, 0,76) für 1 bis 49 % und 0,44 (95 %-KI, HR = 0,26, 0,75) für ≥ 50 %
- für T+nPC, mit einer PFS-HR von 0,65 (95 %-KI, HR = 0,40, 1,06) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 %-KI, HR = 0,22, 0,74) für 1 bis 49 % und 0,33 (95 %-KI, HR = 0,18, 0,59) für ≥ 50 %

Bereits behandeltes NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom), bei denen die Erkrankung während oder nach einem vorherigen platinbasierten Regime fortgeschritten war.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, vorheriger PD-(L)1-Inhibitor- oder CTLA-4-Inhibitor-Behandlung, aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Behandlungen erfordert.

Insgesamt 805 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Tislelizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen (N = 535) oder Docetaxel 75 mg/m² intravenös alle 3 Wochen (N = 270). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (Zweit- versus Drittlinie) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen (≥ 25 % versus < 25 %). Die Verabreichung von Docetaxel und Tislelizumab wurde bis zur Krankheitsprogression, wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifizierte. Die Tumoruntersuchungen wurden alle 9 Wochen über 52 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt und danach alle 12 Wochen fortgesetzt. Der Überlebensstatus wurde alle 3 Monate nach Beendigung der Studienbehandlung überprüft.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 28 bis 88), 32,4 % 65 Jahre oder älter, 3,2 % 75 Jahre oder älter; 77,3 % männlich; 17,0 % kaukasischer Abstammung und 79,9 % Asiaten; 20,6 % mit ECOG-PS von 0 und 79,4 % mit ECOG-PS von 1; 85,5 % mit metastasierter Erkrankung; 30,3 % Nie-Raucher; 46,0 % mit plattenepithelialer und 54,0 % mit nicht-plattenepithelialer Histologie; 65,8 % mit Wildtyp und 34 % mit unbekanntem EGFR-Status; 46,1 % mit Wildtyp und 53,9 % mit unbekanntem ALK-Status; 7,1 % mit zuvor behandelten Hirnmetastasen.

57,0 % der Patienten hatten einen PD-L1-TC-Wert $< 25\%$ und 42,5 % einen PD-L1-TC-Wert $\geq 25\%$. Alle Patienten hatten zuvor eine Therapie mit einem Platin-Kombinations-Regimen erhalten: 84,7 % der Patienten hatten eine vorherige Therapie erhalten, 15,3 % hatten zwei vorherige Therapien erhalten.

Die dual-primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS im ITT- und PD-L1-TC-Score $\geq 25\%$ -Analyseset. Zu den zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkten gehörten das vom Prüfarzt bewertete PFS, die ORR und die DoR.

BGB-A317-303 erreichte beide dual-primären Endpunkte des OS im ITT-Analyseset und im PD-L1 $\geq 25\%$ -Analyseset. Bei der vordefinierten Zwischenauswertung (Datenstichtag 10. Aug. 2020) wurde in der ITT-Population eine statistisch signifikante Verbesserung des OS beobachtet. Die Ergebnisse sprachen für den Tislelizumab-Arm (HR = 0,64; 95-%-KI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). Das mediane OS lag im Tislelizumab-Arm bei 17,2 Monaten und im Docetaxel-Arm bei 11,9 Monaten. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 19,5 Monate im Tislelizumab-Arm und 17 Monate im Docetaxel-Arm. Bei der Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021) wurde im PD-L1-Score $\geq 25\%$ -Analyseset eine statistisch signifikante Verbesserung des OS zugunsten des Tislelizumab-Arms (stratifizierte HR = 0,53; 95-%-KI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) mit einem medianen OS von 19,3 Monaten im Tislelizumab-Arm und 11,5 Monaten im Docetaxel-Arm beobachtet. Bei der Endauswertung betragen die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 31,1 Monate im Tislelizumab-Arm und 27,9 Monate im Docetaxel-Arm.

Die Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse in der ITT-Population im Vergleich zur Zwischenauswertung.

Tabelle 6 und Abbildung 7 fassen die Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303 (ITT-Analyseset) in der Endauswertung zusammen.

Tabelle 6 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303

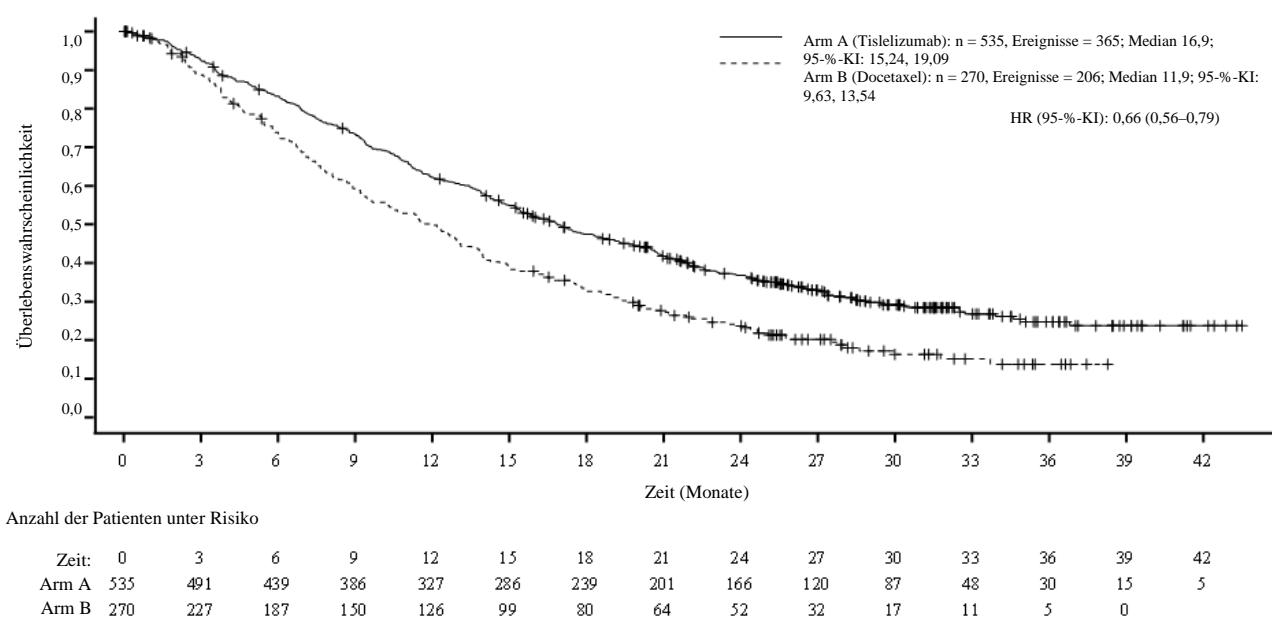
Endpunkt	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
OS		
Todesfälle, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Hazard Ratio (95-%-KI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Ereignisse, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Hazard Ratio ^a (95-%-KI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95-%-KI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
DoR^c		
Medianen DoR, (Monate) (95-%-KI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = objektive Ansprechraten (*objective response rate*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*).

Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

- ^a Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Docetaxel-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt.
- ^b Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Histologie (Plattenepithelkarzinom versus Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (zweite versus dritte Therapielinie) und PD-L1-Expression in Tumorzellen ($\geq 25\%$ PD-L1-Score versus $< 25\%$ PD-L1-Score).
- ^c Bestätigt durch den Prüfarzt.

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-303 (ITT Analyseset)



Präspezifizierte Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten OS-Behandlungseffekt zugunsten von Tislelizumab in den wichtigsten demografischen und prognostischen Subgruppen.

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Wirksamkeit für OS nach PD-L1-Expression des Tumors ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) in präspezifizierten Subgruppenanalysen zusammen.

Tabelle 7 Wirksamkeitsergebnisse zum OS nach PD-L1-Expression des Tumors ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) in der Studie BGB-A317-303

	Tislelizumab-Arm N = 535	Docetaxel-Arm N = 270
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen < 25 %, n	307	152
Ereignisse, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medianes OS (Monate) (95%-KI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard Ratio ^a (95%-KI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen $\geq 25\%$, n	227	115
Ereignisse, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medianes OS (Monate) (95%-KI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard Ratio ^a (95%-KI)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Hazard Ratio und 95%-KI wurden anhand eines nicht stratifizierten Cox-Modells geschätzt.

Kleinzeliges Lungenkarzinom

Erstlinienbehandlung von SCLC im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC): BGB-A317-312

BGB-A317-312 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzeligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Die Studie umfasste Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines ES-SCLC, die zuvor noch keine systemische Behandlung für ES-SCLC erhalten hatten und einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufwiesen.

Insgesamt wurden 457 Patienten randomisiert (1:1) und erhielten:

- Arm Tislelizumab + Chemotherapie: Tislelizumab 200 mg plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 und Etoposid 100 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Zyklen.
- Arm Placebo + Chemotherapie: Placebo plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 und Etoposid 100 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Zyklen.

Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) lag im Ermessen des Prüfarztes. Die Monotherapie mit Tislelizumab 200 mg oder Placebo wurde alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Verlust des klinischen Nutzens oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 versus 1), Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (Carboplatin versus Cisplatin) und Hirnmetastasen (ja versus nein).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der Intent-to-Treat (ITT)-Analysegruppe. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, die objektive Ansprechraten (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß RECIST v1.1.

Demografische Daten und Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen gleich verteilt. Die Ausgangsmerkmale aller 457 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 31 bis 78 Jahre); 37,2 % waren \geq 65 Jahre alt; 81,4 % männlich; 100 % Asiaten (alle in China rekrutiert), 84,9 % mit einem ECOG-PS von 1; 1,1 % hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte; 79 % erhielten Carboplatin nach Wahl des Prüfarztes; 62,6 % waren aktive Raucher; und 89,3 % waren diagnostiziert im Stadium IV nach AJCC, 7. Ausgabe.

Zum Zeitpunkt der vordefinierten Endauswertung (Datenstichtag 19. April 2023) zeigte die BGB-A317-312-Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten, die mit Tislelizumab plus Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Chemotherapie. Die stratifizierte HR betrug 0,75 (95 %-KI: 0,61; 0,93; 1-seitiger p-Wert von 0,004), mit einem medianen OS von 15,5 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu 13,5 Monaten im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm.

Eine deskriptive aktualisierte Auswertung (Datenstichtag am 29. Dezember 2023) zeigte mit der Endauswertung übereinstimmende Wirksamkeitsergebnisse. Die mediane OS-Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 39,8 Monate (95 %-KI: 36,2 bis 41,4 Monate) im Tislelizumab-plus-Chemotherapie-Arm und 36,4 Monate (95 %-KI: 35,0 bis 40,9 Monate) im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der aktualisierten Auswertung sind in Tabelle 8 und Abbildung 8 dargestellt. Die Daten für Patienten mit Hirnmetastasen sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe zu ziehen.

Table 8 Wirksamkeitsergebnisse für BGB-A317-312 - Aktualisierte Auswertung

	Tisleizumab + Chemotherapie (N = 227)	Placebo + Chemotherapie (N = 230)
Gesamtüberleben (OS)		
Todesfälle, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI) ^a	15,5 (13,5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,78 (0,63; 0,95)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI) ^a	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,65 (0,53; 0,80)	
Gesamtansprechrate (ORR)^c, (%) (95 %-KI)^d	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Mediane Ansprechdauer (DoR) (Monate)^c (95 %-KI)	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

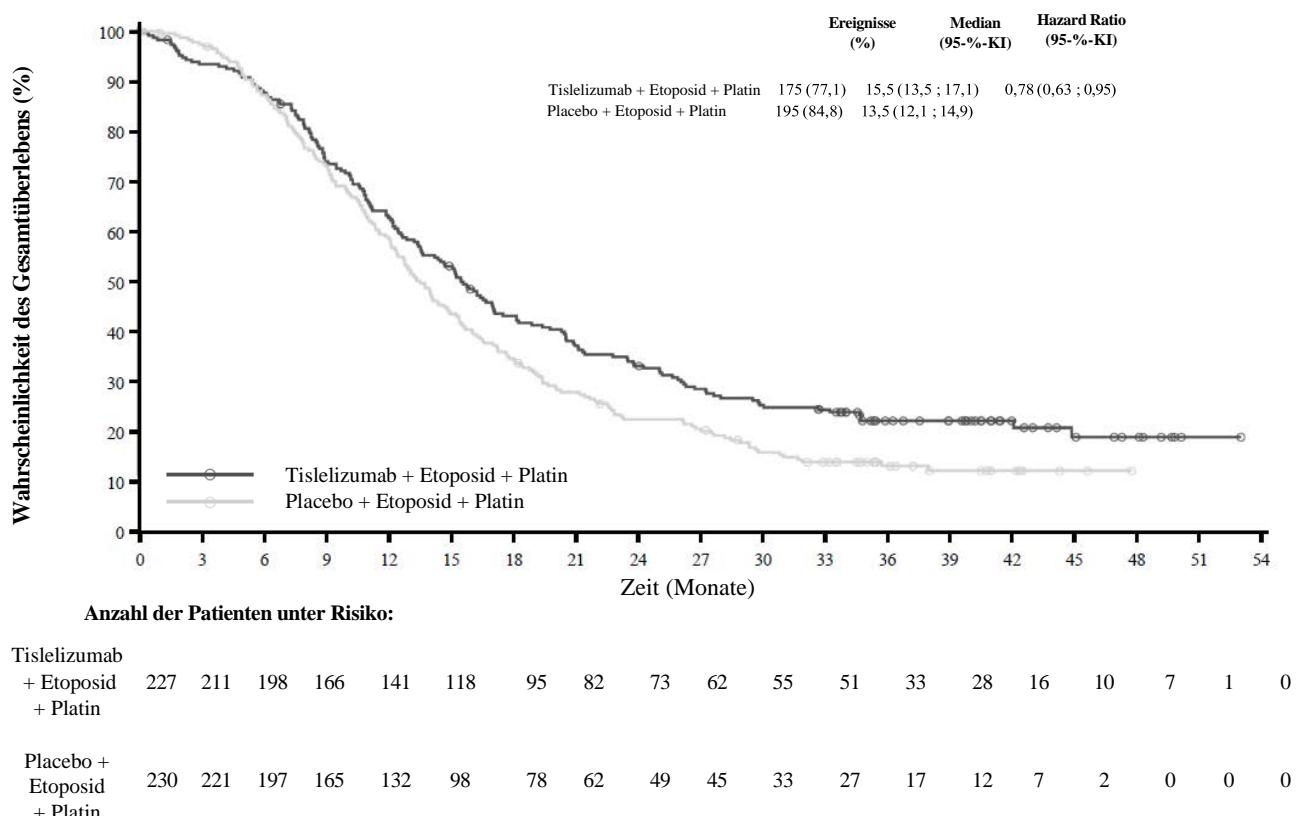
^a Der Median wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation geschätzt.

^b Hazard Ratio und 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Regressionsmodells geschätzt, das nach ECOG-Performance-Status (1 vs. 0) und Platin (Carboplatin vs. Cisplatin) stratifiziert wurde, wobei Placebo + Chemotherapie als Referenzgruppe diente.

^c Objektives Ansprechen wurde gemäß RECIST v1.1 bestätigt.

^d Das 95 %-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des OS in BGB-A317-312



Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ)

Erstlinienbehandlung des G/GEJ-Adenokarzinoms: BGB-A317-305

BGB-A317-305 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisleizumab plus platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie mit Placebo plus platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem G/GEJ-Adenokarzinom.

In die Studie wurden nur Patienten mit histologisch bestätigtem Adenokarzinom und ohne vorherige systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung aufgenommen. Die Patienten durften eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, wenn diese abgeschlossen war und mindestens 6 Monate lang kein Rezidiv und keine Krankheitsprogression aufgetreten waren.

Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor aufgenommen, der mithilfe des TAP-Scores (*Tumour Area Positivity*) prospektiv in einem Zentrallabor bestimmt wurde. Dieser Score ist definiert als gesamter prozentualer Anteil des Tumorbereichs (Tumor und jegliches desmoplastisches Stroma), der mit Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität sowie tumorassoziierten Immunzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität bedeckt ist. Die visuelle Schätzung erfolgte durch Pathologen mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay.

Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit Plattenepithel-, undifferenziertem oder einer anderen histologischen Art von G/GEJ-Karzinom sowie Patienten mit bekanntem HER2 positivem Tumor.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (China [einschließlich Taiwan] versus Japan und Südkorea versus Rest der Welt [ROW, einschließlich USA und Europa]), nach PD-L1-Expression (PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ versus PD-L1-TAP-Score $< 5\%$), Vorhandensein peritonealer Metastasen (ja versus nein) und ICC-Option (Oxaliplatin plus Capecitabin versus Cisplatin plus 5-FU).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Tisleizumab 200 mg oder Placebo alle 3 Wochen in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie in einem 21-tägigen Zyklus. Tisleizumab (oder Placebo) wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Nach 24-monatiger Behandlung konnte die Studientherapie über die 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden, wenn dies gemäß Einschätzung des Prüfarztes bezüglich klinischem Nutzen und potenziellen Risiken im besten Interesse des Patienten war.

Die Chemotherapie bestand aus:

- Oxaliplatin 130 mg/m² IV an Tag 1 und Capecitabin 1 000 mg/m² oral zweimal täglich über 14 aufeinanderfolgende Tage, Wiederholung alle 3 Wochen. Oxaliplatin wurde bis zu 6 Zyklen lang verabreicht und Capecitabin wurde als Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht.
oder
- Cisplatin 80 mg/m² IV an Tag 1 und 5-FU 800 mg/m²/Tag als kontinuierliche IV-Infusion über 24 Stunden täglich an Tag 1 bis 5, Wiederholung alle 3 Wochen. Cisplatin und 5-FU wurden für bis zu 6 Zyklen verabreicht.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) im PD-L1-Positiv-Analyseset (PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$) und im ITT-Analyseset (alle randomisierten Patienten). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren PFS, ORR und DoR, wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL).

Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 48 Wochen etwa alle 6 Wochen und danach etwa alle 9 Wochen durchgeführt.

Insgesamt wurden 997 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab + Chemotherapie (n = 501) oder Placebo + Chemotherapie (n = 496). Von den 997 Patienten hatten 546 (54,8 %) einen PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ (Tislelizumab + Chemotherapie: n = 274; Placebo + Chemotherapie: n = 272), 931 (93,4 %) erhielten Oxaliplatin + Capecitabin (Tislelizumab + Chemotherapie: n = 466; Placebo + Chemotherapie: n = 465).

Die Patienten, deren PD-L1-Expression einen TAP-Score $\geq 5\%$ aufwies, wiesen zu Studienbeginn folgende Merkmale auf: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 23 bis 84), 39,2 % 65 Jahre oder älter; 72,2 % männlich; 23,1 % Weiße und 73,8 % Asiaten; 33,7 % mit ECOG-PS 0 und 66,3 % mit ECOG-PS 1. Bei insgesamt 79,9 % der Patienten war die primäre Tumorlokation der Magen; 98,5 % der Patienten hatten Metastasen zu Studienbeginn; 43,6 % bzw. 39,7 % der Patienten hatten Lebermetastasen bzw. peritoneale Metastasen.

In der vordefinierten Zwischenauswertung zeigte die Studie BGB-A317-305 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten mit einem PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$, die die Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie randomisiert wurden, im Vergleich zur Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die stratifizierte HR betrug 0,74 (95-%-KI: 0,59 bis 0,94; 1-seitiger p-Wert 0,0056) mit einem medianen OS von 17,2 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 12,6 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die Studie zeigte auch eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten mit einem PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$. Die stratifizierte HR betrug 0,67 (95-%-KI: 0,55 bis 0,83; 1-seitiger p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 7,2 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 5,9 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie.

In der vordefinierten Endauswertung zeigte die Studie BGB-A317-305 eine statistisch signifikante Verbesserung für alle randomisierten Patienten. Die stratifizierte HR betrug 0,80 (95-%-KI: 0,70 bis 0,92; 1-seitiger p-Wert 0,0011) mit einem medianen OS von 15,0 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 12,9 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die aktualisierten Ergebnisse für das OS bei Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ entsprachen den Ergebnissen der Primäranalyse.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung für Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ sind in Tabelle 9 und in Abbildung 9 dargestellt.

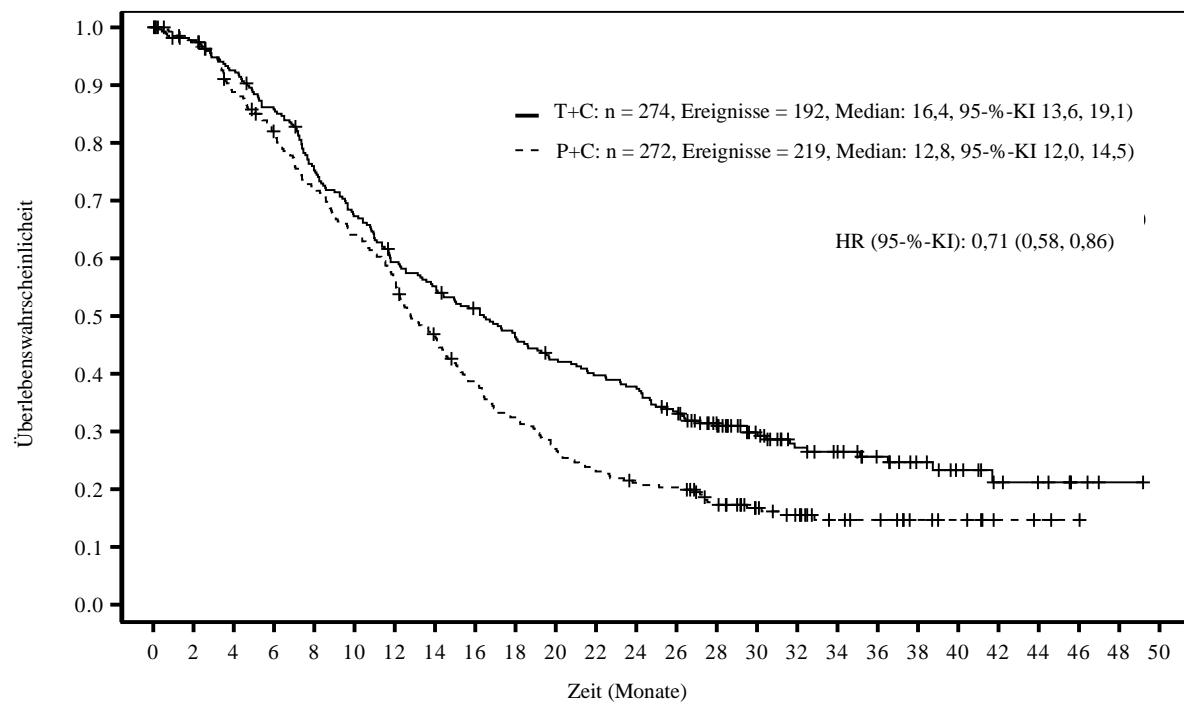
Tabelle 9 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-305 bei Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ (Endauswertung)

	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 274)	Placebo + Chemotherapie (n = 272)
	Patienten mit PD-L1-Score $\geq 5\%$	
Mediane Nachbeobachtung der Studie (Monate) ^a	32,5	32,2
OS		
Todesfälle, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Median ^b (Monate) (95-%-KI)	16,4 (13,6, 19,1)	12,8 (12,0, 14,5)
Hazard Ratio ^c (95-%-KI)	0,71 (0,58, 0,86)	
p-Wert ^{c,d}	0,0003 ^e	
PFS		
Krankheitsprogression oder Tod, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Median ^b (Monate) (95-%-KI)	7,2 (5,8, 8,4)	5,9 (5,6, 7,0)
Hazard Ratio ^c (95-%-KI)	0,68 (0,56, 0,83)	
ORR (%) (95-%-KI)	51,5 (45,4, 57,5)	42,6 (36,7, 48,8)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = Objektive Ansprechraten (*objective response rate*).

- ^a Medianen Nachbeobachtungsdauer wurde mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
- ^b Die Medianen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.
- ^c Stratifiziert nach Regionen (Ostasien versus USA, Europa) und peritonealer Metastase.
- ^d Einseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten *Log-Rank-Test*.
- ^e Nominaler p-Wert.

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-305: Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ (Endauswertung)



T+C = Tislelizumab + Chemotherapie, P+C = Placebo + Chemotherapie

Sowohl der Log-Rank-Test als auch das Cox-Regressionsmodell waren nach Regionen (Ostasien versus USA, Europa) und Vorhandensein von peritonealen Metastasen stratifiziert.

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (OSCC)

Erstlinienbehandlung bei OSCC: BGB-A317-306

BGB-A317-306 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, globale Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie versus Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem OSCC.

Die Studie schloss Patienten ein, die nicht für eine Radiochemotherapie oder eine Operation mit Heilungsabsicht infrage kamen. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebepräparate retrospektiv auf den PD-L1-Expressionsstatus untersucht. Die PD-L1-Expression wurde mithilfe des TAP-Scores (*Tumour Area Positivity*) beurteilt. Dieser ist definiert als gesamter prozentualer Anteil des Tumorbereichs (Tumor und jegliches desmoplastisches Stroma), der mit Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität sowie tumorassoziierten Immunzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität bedeckt ist. Die visuelle Schätzung erfolgte mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay.

Patienten, die eine vorherige systemische Behandlung für eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Wenn Patienten eine vorige neoadjuvante/adjuvante Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten, war ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten erforderlich.

Die Studie schloss Patienten aus, bei denen es Nachweise für Fisteln oder einen kompletten Ösophagusverschluss gab, die nicht behandelbar waren.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien [ohne Japan] versus Japan versus Rest der Welt [ROW]), voriger definitiver Therapie (ja versus nein) und Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC; Platin mit Fluoropyrimidin oder Platin mit Paclitaxel).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Tislelizumab 200 mg oder Placebo alle 3 Wochen in Kombination mit der Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (ICC) in einem 21-tägigen Zyklus. Die Doppel-Chemotherapie bestand aus:

- Platin (Cisplatin [60 bis 80 mg/m² IV an Tag 1] oder Oxaliplatin [130 mg/m² IV an Tag 1]) und ein Fluoropyrimidin (5-FU [750 bis 800 mg/m² IV an Tag 1 bis 5] oder Capecitabin [1000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14]) oder
- Platin (Cisplatin [60 bis 80 mg/m² IV an Tag 1 oder 2] oder Oxaliplatin [130 mg/m² IV an Tag 1 oder 2]) und Paclitaxel (175 mg/m² IV an Tag 1).

Die Patienten wurden mit Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie oder Placebo in Kombination Chemotherapie behandelt, bis ein Progress der Erkrankung nach der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST Version 1.1 oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Nach 24-monatiger Behandlung konnte die Studientherapie über die 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden, wenn dies gemäß Einschätzung des Prüfarztes bezüglich klinischem Nutzen und potenziellen Risiken im besten Interesse des Patienten war.

Die Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 48 Wochen alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR), Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, OS in der PD-L1-Positiv-Subgruppe (PD-L1-TAP-Score $\geq 10\%$) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL).

Insgesamt wurden 649 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie (N = 326) oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie (N = 323). Von den 649 Patienten erhielten 290 Patienten (44,7 %) Platin + Fluoropyrimidin, 358 Patienten hatten einen PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$, 184 Patienten hatten einen PD-L1-TAP-Score $< 5\%$ und 107 Patienten hatten einen unbekannten PD-L1-Status.

Die Patienten, deren PD-L1-Expression einen PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ aufwiesen, wiesen zu Studienbeginn folgende Merkmale auf: medianes Alter 63,0 Jahre (Spanne: 40 bis 84), 44,7 % 65 Jahre oder älter; 84,9 % männlich; 20,9 % Weiße und 78,2 % Asiaten. Bei 87,7 % war das Karzinom bei Studienaufnahme metastasiert und bei 12,3 % war es lokal fortgeschritten. Für alle Patienten lag eine histologische Bestätigung eines Plattenepithelkarzinoms vor. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Studienbeginn 0 (29,9 %) oder 1 (70,1 %).

Zum Cut-off-Datum für die Zwischenanalyse (28. Februar 2022) zeigte BGB-A317-306 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für alle randomisierten Patienten. Die stratifizierte HR für OS betrug 0,66 (95 %-KI: 0,54–0,80, 1-seitiger p-Wert < 0,0001) mit einem medianen OS von

17,2 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie vs. 10,6 Monate im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

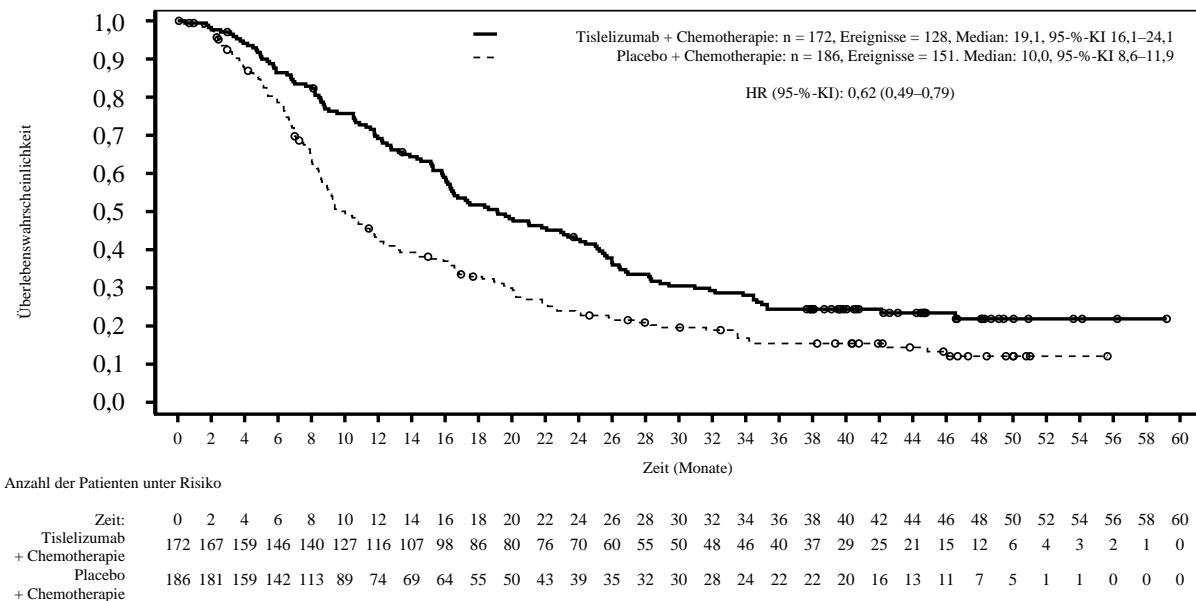
Eine aktualisierte Analyse (bis zu 3 Jahre Nachbeobachtung; Daten zum Cut-off-Datum 24. November 2023) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse im Vergleich zur Zwischenanalyse. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betragen 44,2 Monate im Arm mit Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie und 43,8 Monate im Arm mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ nach 3-jähriger Nachbeobachtung sind in Tabelle 10 und Abbildung 10 dargestellt.

Table 10 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-306: Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ – 3 Jahre Nachbeobachtung (Daten-Cut-off am 24. November 2023)

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 172)	Placebo + Chemotherapie (n = 186)
OS		
Todesfälle, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Median (Monate) (95-%-KI)	19,1 (16,1, 24,1)	10,0 (8,6, 11,9)
HR (95-%-KI) ^a	0,62 (0,49, 0,79)	
p-Wert	< 0,0001	
PFS		
Ereignisse, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Median (Monate) (95-%-KI)	8,2 (7,0, 9,8)	5,5 (4,3, 6,4)
HR (95-%-KI) ^a	0,50 (0,39, 0,65)	
p-Wert	< 0,0001	
ORR, % (95-%-KI)^c	64,0 (56,3, 71,1)	36,0 (29,1, 43,4)
OS = Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); ORR = objektive Ansprechraten (<i>objective response rate</i>)		
^a Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.		
^b Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten <i>Log-Rank-Test</i> .		
^c Exaktes zweiseitiges Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.		

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-306: Patienten mit PD-L1-TAP-Score $\geq 5\%$ – 3 Jahre Nachbeobachtung (Daten-Cut-off am 24. November 2023)



Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Bereits behandeltes OSCC: BGB-A317-302

BGB-A317-302 war eine randomisierte, kontrollierte, offene, globale Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab versus Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem OSCC, bei denen die Krankheit während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung fortgeschritten war. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebepröben retrospektiv auf den PD-L1-Expressionsstatus untersucht. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbung sowohl auf Tumor- als auch auf tumorassoziierten Immunzellen identifiziert.

Die Studie schloss Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitor und mit Tumorinvasion in die dem Ösophagus benachbarten Organe (z. B. Aorta oder Atemwege) aus.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien [ohne Japan], Japan bzw. USA/EU), ECOG-PS (0 bzw. 1) und Chemotherapieoption (Paclitaxel, Docetaxel bzw. Irinotecan) nach Wahl des Prüfarztes (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC). Die Wahl der ICC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) zu Tislelizumab 200 mg alle 3 Wochen oder einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (ICC), die aus den folgenden Medikamenten ausgewählt wurde und die alle intravenös verabreicht wurden:

- Paclitaxel 135 bis 175 mg/m² an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen (auch in Dosen von 80 bis 100 mg/m² nach einem wöchentlichen Schema gemäß den lokalen und/oder länderspezifischen Leitlinien für die Standardbehandlung), oder
- Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen, oder
- Irinotecan 125 mg/m² an den Tagen 1 und 8, verabreicht alle 3 Wochen.

Die Patienten wurden mit Tevimbra oder einer der ICC behandelt, bis ein Progress der Erkrankung nach der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST Version 1.1 oder eine inakzeptable Toxizität auftrat.

Die Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 6 Monaten alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS im PD-L1-Positiv-Analyseset (PD-L1-Score des visuell geschätzten *Combined Positive Score*, jetzt bekannt als *Tumour Area Positivity* [TAP] PD-L1-Score $\geq 10\%$), Objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR), wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt.

Insgesamt wurden 512 Patienten eingeschlossen und zu Tislelizumab (N = 256) oder ICC (N = 256; Paclitaxel [n = 85], Docetaxel [n = 53] oder Irinotecan [n = 118]) randomisiert. Von den 512 Patienten hatten 142 (27,7 %) einen PD-L1-Score $\geq 10\%$, 222 (43,4 %) hatten einen PD-L1-Score $< 10\%$ und 148 (28,9 %) hatten einen unbekannten Baseline-PD-L1-Status.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 63 Jahre (Spanne: 35 bis 86), 39,5 % 65 Jahre oder älter; 84 % männlich; 19 % Weiße und 80 % Asiaten; 25 % mit einem ECOG-PS von 0 und 75 % mit einem ECOG-PS von 1. Fünfundneunzig Prozent der Studienpopulation hatten zum Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung. Alle Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Chemotherapie zur Krebsbehandlung erhalten, wobei es sich bei 97 % der Patienten um eine platinbasierte Kombinationschemotherapie handelte.

Zum Zeitpunkt der vordefinierten Endauswertung zeigte sich in der Studie BGB-A317-302 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten, die in den Tislelizumab-Arm randomisiert wurden, im Vergleich zum ICC-Arm. Die stratifizierte HR betrug 0,70 (95 %-KI: 0,57; 0,85; 1-seitiger p-Wert $< 0,0001$) mit einem medianen OS von 8,6 Monaten (95 %-KI: 7,5; 10,4) im Tislelizumab-Arm im Vergleich zu 6,3 Monaten (95 %-KI: 5,3; 7,0) im ICC-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 20,8 Monate im Tislelizumab-Arm und 21,1 Monate im ICC-Arm.

Eine aktualisierte Analyse mit zusätzlicher 24-monatiger Nachbeobachtung nach der vordefinierten Endauswertung zeigte zur Endauswertung konsistente Wirksamkeitsergebnisse. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 44,7 Monate im Tislelizumab-Arm und 44,0 Monate im ICC-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der aktualisierten Analyse sind in Tabelle 11 und Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 11 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-302 – aktualisierte Analyse

Endpunkt	Tevimbra (N = 256)	Chemotherapie (N = 256)
OS		
Todesfälle, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Median, (Monate) ^a (95 %-KI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
<i>Hazard Ratio</i> (95 %-KI) ^b	0,71 (0,59; 0,86)	
p-Wert ^c	p = 0,0002	
PFS beurteilt durch den Prüfarzt^d		
Krankheitsprogression oder Tod, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Median, (Monate) (95 %-KI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
<i>Hazard Ratio</i> (95 %-KI)	0,82 (0,67; 1,01)	
ORR mit Bestätigung durch den Prüfarzt^d		
ORR (%) (95 %-KI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
Mediane Dauer des Ansprechens mit Bestätigung durch den Prüfarzt (Monate) (95 %-KI)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = Objektive Ansprechraten (*objective response rate*)

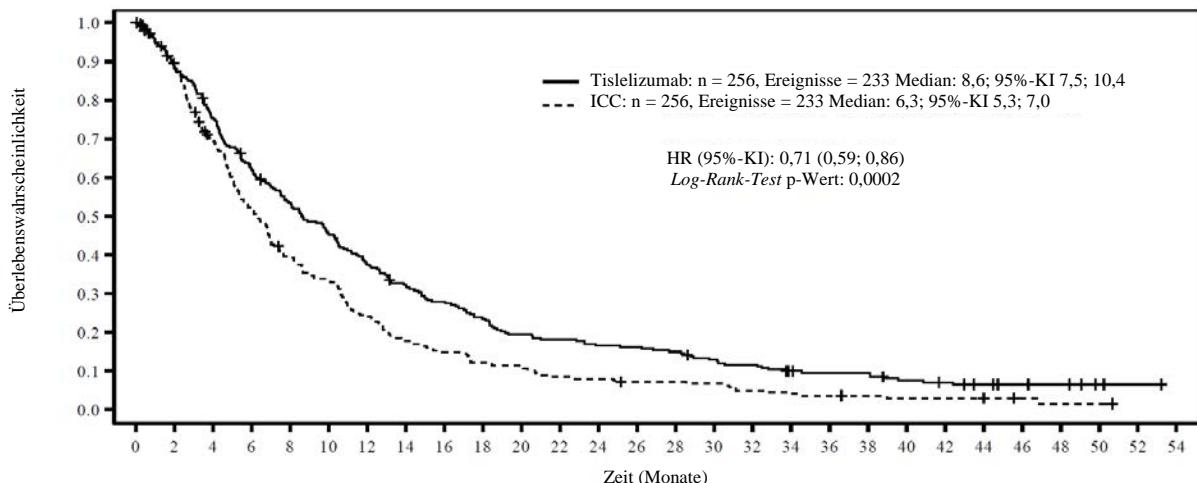
a Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode.

b Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, das die Behandlung als Kovariate einschließt und nach Baseline-ECOG-Status und Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt stratifiziert ist.

c Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem *Log-Rank-Test*, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt.

d Basierend auf Ad-hoc-Analyse.

Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-302 (ITT-Analyseset) – aktualisierte Analyse



Anzahl der Patienten unter Risiko:

Zeit	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54
Tislelizumab	256	226	191	157	134	114	94	80	69	58	48	45	41	40	37	31	28	22	20	20	15	13	10	7	5	2	1	0
ICC	256	219	167	124	93	79	57	42	35	29	26	20	19	16	15	11	9	8	6	5	5	4	2	1	1	0	0	

Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem *Log-Rank-Test*, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt.

Wirksamkeit und PD-L1-Subgruppen (aktualisierte Analyse):

Bei der aktualisierten Analyse des OS in der PD-L1-positiven Subgruppe (PD-L1-Score $\geq 10\%$) betrug die stratifizierte HR für OS 0,54 (95%-KI: 0,36 bis 0,79). Die mediane Überlebenszeit betrug 10,2 Monate (95%-KI: 8,5 bis 14,5 Monate) bzw. 5,1 Monate (95%-KI: 3,8 bis 8,2 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

In der PD-L1-negativen Subgruppe (PD-L1-Score < 10 %) betrug die stratifizierte HR für OS 0,86 (95%-KI: 0,65 bis 1,14), mit einem medianen Gesamtüberleben von 7,5 Monaten (95%-KI: 5,5 bis 8,9 Monate) bzw. 5,8 Monaten (95%-KI: 4,8 bis 6,9 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)

Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten NPC: BGB-A317-309

BGB-A317-309 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC.

Die Patienten waren hinsichtlich des rezidivierenden oder metastasierten NPC nicht vorbehandelt. Ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten war erforderlich, sofern der Patient zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie, adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie mit kurativer Intention bei nicht-metastasierter Erkrankung erhalten hatte. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem lokalen Rezidiv, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie möglich war, sowie Patienten mit einer Vorbehandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab (200 mg alle 3 Wochen) oder Placebo, jeweils in Kombination mit Cisplatin (80 mg/m² an Tag 1) und Gemcitabin (1 g/m² an Tag 1 und Tag 8) eines jeden 21-tägigen Zyklus über 4 bis 6 Zyklen. Randomisierte Patienten wurden nach Geschlecht und Lebermetastasenstatus stratifiziert.

Tislelizumab oder Placebo wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten die Möglichkeit, nach einer von der unabhängigen Gutachterkommission (*Independent Review Committee*, IRC) bestätigten Krankheitsprogression zu einer Tislelizumab-Monotherapie zu wechseln.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) gemäß Beurteilung durch die IRC gemäß RECIST v1.1 im Intent-to-Treat(ITT)-Analyseset. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, objektive Ansprechraten (*Objective Response Rate*, ORR) sowie Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR) gemäß Beurteilung durch die IRC.

Insgesamt wurden 263 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 131) oder Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 132).

Die Baseline-Merkmale für die Studienpopulation waren: medianes Alter von 50 Jahren (Bereich: 23 bis 74 Jahre), 91,6 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre; 78,3 % der Patienten waren männlich; 63,1 % hatten einen ECOG-PS-Score von 1; 100 % waren asiatisch (aus China, Thailand und Taiwan); und 46,7 % waren aktuelle oder ehemalige Raucher. 95,1 % der Studienpopulation wiesen bei der Randomisierung eine metastasierte Erkrankung auf mit den histologischen NPC-Subtypen nicht keratinisiertes (86,3 %) und keratinisiertes Plattenepithelkarzinom (6,5 %) bzw. nicht klassifiziertes NPC (7,2 %). Die Mehrheit (76 %) der Patienten hatte einen Epstein-Barr-Virus(EBV)-DNA-Spiegel von ≥ 500 I.E./ml. Die Baseline-Merkmale waren im Allgemeinen zwischen den beiden Armen ausgeglichen.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenanalyse (Datenstichtag 26. März 2021) zeigte BGB-A317-309 eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten, die in den Arm mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin randomisiert wurden, im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Gemcitabin und Cisplatin. Die stratifizierte HR betrug 0,52 (95%-KI: 0,38; 0,73; 1-seitiger *p*-Wert von < 0,0001), mit einem medianen PFS von 9,2 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu 7,4 Monaten im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

Eine aktualisierte Analyse (Datenstichtag 08. Dez. 2023) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse im Vergleich zur Zwischenanalyse (Tabelle 12 und Abbildung 12). Zu diesem Zeitpunkt waren 52,3 % der Patienten im Kontrollarm zu einer Tislelizumab-Monotherapie gewechselt. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 41,4 Monate im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie und 40,8 Monate im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

Daten von NPC-Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe zu ziehen.

Tabelle 12 Wirksamkeitsergebnisse der Studie BGB-A317-309 (ITT-Analyseset) - Aktualisierte Analyse

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (N = 131)	Placebo + Chemotherapie (N = 132)
PFS gemäß IRC		
Ereignisse, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI) ^a	9,6 (7,6; 11,6)	7,4 (5,6; 7,6)
Stratifizierte Hazard Ratio (95%-KI) ^b	0,53 (0,39; 0,71)	

OS		
Todesfälle, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Median (Monate) (95%-KI) ^a	45,3 (33,4; NE)	31,8 (25,0; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio (95%-KI) ^b	0,73 (0,51; 1,05)	

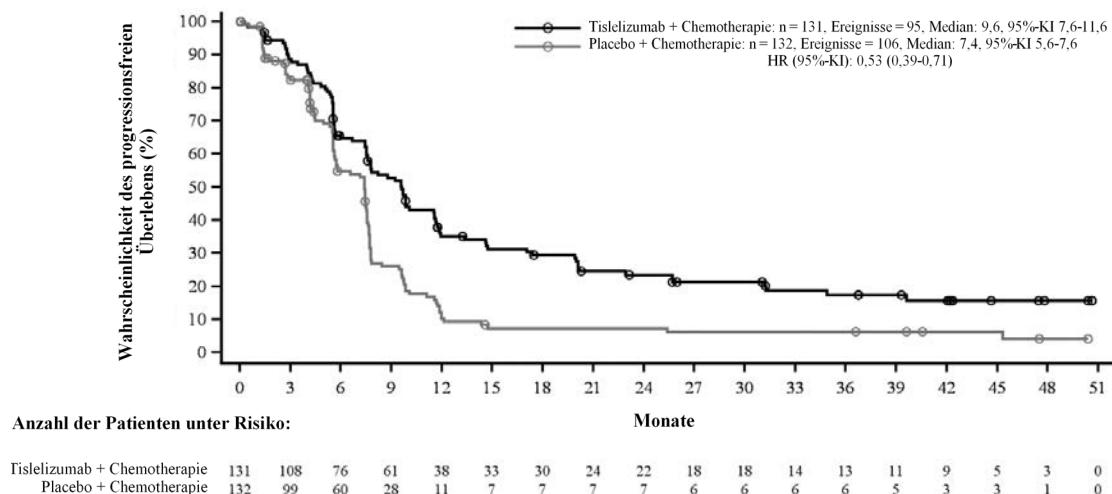
Abkürzungen: NE = nicht schätzbar (*not estimable*); OS = Gesamtüberleben (*overall survival*);

KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*)

^a Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

^b Stratifiziert nach Geschlecht (männlich versus weiblich) und Lebermetastasenstatus (mit versus ohne).

Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Studie BGB-A317-309 gemäß IRC (ITT-Analyseset) – Aktualisierte Analyse



* Chemotherapie = Gemcitabin + Cisplatin.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tislelizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung maligner Neoplasien (mit Ausnahme des Zentralnervensystems, des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Tislelizumab wurde sowohl für Tevibra als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie untersucht.

Die PK von Tislelizumab wurde anhand einer Populations-PK-Analyse mit Konzentrationsdaten von 2596 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen charakterisiert, die Tislelizumab-Dosen von 0,5 bis 10 mg/kg alle 2 Wochen, 2,0 und 5,0 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und 200 mg alle 3 Wochen erhielten.

Die Zeit bis zum Erreichen von 90 % des *Steady-State*-Spiegels beträgt nach einer 200-mg-Dosis alle 3 Wochen etwa 84 Tage (12 Wochen), und der *Steady-State*-Kumulationsquotient der Tislelizumab-PK-Exposition ist etwa das 2-Fache.

Resorption

Tislelizumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Eine Populations-PK-Analyse zeigt, dass das Verteilungsvolumen im *Steady-State* 6,42 l beträgt, was typisch für monoklonale Antikörper mit begrenzter Verteilung ist.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Tislelizumab über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Auf der Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrug die Clearance von Tislelizumab 0,153 l/Tag mit einer interindividuellen Variabilität von 26,3 %, und das geometrische Mittel der terminalen Halbwertszeit betrug etwa 23,8 Tage mit einem Variationskoeffizienten (*coefficient variation, CV*) von 31 %.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei den Dosierungsschemata von 0,5 mg/kg bis 10 mg/kg einmal alle 2 oder 3 Wochen (einschließlich 200 mg einmal alle 3 Wochen und 400 mg einmal alle 6 Wochen) wurde beobachtet, dass die PK von Tislelizumab linear verläuft und die Exposition dosisproportional ist.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariaten auf die PK von Tislelizumab wurden in Populations-PK-Analysen untersucht. Die folgenden Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Tislelizumab-Exposition: Alter (Spanne 18 bis 90 Jahre), Gewicht (Spanne 32 bis 130 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Asiaten und andere), leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] \geq 30 ml/min), leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq 3-mal ULN und jegliche AST) und Tumorlast.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min, $n = 1\,046$) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min, $n = 320$) und Patienten mit normaler Nierenfunktion ($Cl_{Kr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\,223$) festgestellt. Leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Exposition mit Tislelizumab (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($n = 5$) ist die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht eindeutig nachgewiesen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST, $n = 396$) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN und beliebige AST; $n = 12$) und Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST = ULN, $n = 2\,182$) festgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 3 \times$ ULN und jegliche AST, $n = 2$) ist die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen mit intravenöser Verabreichung mit Dosen von 3, 10, 30 oder 60 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) wurden bei Dosen bis zu 30 mg/kg alle 2 Wochen keine offensichtliche behandlungsbedingte Toxizität und keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, was dem 4,3- bis 6,6-Fachen der Exposition beim Menschen mit der klinischen Dosis von 200 mg entspricht.

Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität oder zur Fertilität bei Tieren durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder genotoxischen Potenzials von Tislelizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Anbruch

Nach erstmaligem Öffnen muss das Arzneimittel verdünnt und sofort infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels vor der Verabreichung).

Nach der Herstellung der Infusionslösung

Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage (240 Stunden) bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 10 Tage (240 Stunden) umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach der Verdünnung sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Tevibra Konzentrat befinden sich in einer klaren Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem grauen Chlorbutyl-Stopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Verschlusskappe mit Flip-off-Scheibe.

Tevibra ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Nehmen Sie die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist, oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie das benötigte Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) mit einer Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu verhindern.

Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung von Tevibra als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm².
- Die erste Infusion von 200 mg einmal alle 3 Wochen muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn diese gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.

Die Infusion der ersten Dosis Tevibra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis einmal alle 3 Wochen angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut

vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tevimbra darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Durchstechflaschen mit Tevimbra sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tevimbra in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelten Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollen. Sie enthält auch Aufforderungen zur Eingabe der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tevimbra behandelt wird. Die Patientenkarte ist so konzipiert, dass der Patient sie stets bei sich trägt und sie allen medizinischen Fachkräften, die ihm helfen können, vorlegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tevimbra vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tevimbra verschreiben und anwenden, Zugang zu der über die medizinischen Fachkräfte verbreitete Patientenkarte haben bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.
- Warnhinweis, die das medizinische Fachpersonal, das den Patienten behandelt, jederzeit, auch in Notfällen, darüber informiert, dass der Patient mit Tevimbra behandelt wird.
- Erinnerung, dass alle bekannten oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auch den örtlichen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Tevimbra-verschreibenden Arztes.

Die Patientenkarte erinnert die Patienten an die wichtigsten Symptome, die dem Arzt sofort gemeldet werden müssen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
100 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1758/001

1 Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSSLICH BLUE-BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mehrfachpackung: 2 (2 x 1) Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ZWISCHENKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE-BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tevimbra 100 mg steriles Konzentrat
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

100 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

i.v. nach Verdünnung
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BeOne Medicines Ireland Limited

12. ZULASSUNGSGNUMMERN

EU/1/23/1758/001

1 Durchstechflasche

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tislelizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tevimbra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tevimbra beachten?
3. Wie wird Tevimbra angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tevimbra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tevimbra und wofür wird es angewendet?

Tevimbra ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Tislelizumab enthält. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper. Dies ist eine Art von Protein, das ein bestimmtes Ziel im Körper, den sogenannten „*Programmed-Death-1-Rezeptor*“ (PD-1), erkennen und daran binden soll. Dieser Rezeptor befindet sich auf der Oberfläche von T- und B-Zellen (Arten von weißen Blutkörperchen, die Teil des Immunsystems, der natürlichen Abwehr des Körpers, sind). Wenn PD-1 durch Krebszellen aktiviert wird, kann es die Aktivität der T-Zellen ausschalten. Durch die Blockierung von PD-1 verhindert Tevimbra, dass es die T-Zellen ausschaltet. Dies hilft Ihrem Immunsystem bei der Bekämpfung des Krebses.

Tevimbra wird bei Erwachsenen eingesetzt zur Behandlung:

- einer bestimmten Art von Lungenkrebs, dem sogenannten nicht-kleinzeligen Lungenkrebs (*Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC*)
- einer bestimmten Art von Lungenkrebs, dem sogenannten kleinzeligen Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC*)
- einer bestimmten Art von Magenkrebs, dem sogenannten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs
- einer bestimmten Art von Speiseröhrenkrebs, dem sogenannten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- einer bestimmten Art von Krebs des Kopfes und Nackens, dem sogenannten Nasopharynxkarzinom (*Nasopharyngeal Carcinoma, NPC*)

Patienten erhalten Tevimbra, wenn ihr Krebs gestreut hat oder operativ nicht entfernt werden kann.

Patienten erhalten Tevimbra vor der Operation (neoadjuvante Therapie) zur Behandlung des nicht-kleinzeligen Lungenkrebses und erhalten Tevimbra anschließend nach der Operation weiter (adjuvante Therapie) zur Vorbeugung eines erneuten Auftretens der Krebserkrankung.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Tevibra wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Tevibra kann in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht werden. Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage für diese anderen Arzneimittel lesen. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tevibra beachten?

Tevibra darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Tisleizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tevibra bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie Folgendes haben oder hatten:

- Autoimmunerkrankung (eine Erkrankung, bei der das körpereigene Abwehrsystem normale Zellen angreift)
- Entzündung der Leber (Hepatitis) oder andere Lebererkrankungen
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Lungenentzündung (Pneumonie) oder Entzündung des Lungengewebes aufgrund nicht-infektiöser Ursachen (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schweren Ausschlag
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Nebenniere, Hirnanhangdrüse und Schilddrüse)
- Diabetes mellitus Typ 1
- Solides Organtransplantat
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Eine seltene Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele der ansonsten normalen infektionsbekämpfenden Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert. Sie kann zu einer vergrößerten Leber und/oder Milz, Herzproblemen und Anomalien der Nieren führen. Zu den Symptomen können Fieber, Hauthausschlag, geschwollene Lymphdrüsen, Atemprobleme und Neigung zu Blutergüssen zählen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen gleichzeitig auftreten (hämophagozytische Lymphohistiozytose)

Tevibra wirkt auf Ihr Immunsystem. Es kann Entzündungen in Teilen Ihres Körpers auslösen. Ihr Risiko für diese Nebenwirkungen ist möglicherweise höher, wenn Sie bereits eine Autoimmunerkrankung haben (eine Erkrankung, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift). Es kann auch zu häufigen Schüben Ihrer Autoimmunerkrankung kommen, die aber meistens leicht verlaufen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tevibra bei Ihnen angewendet wird.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

Tevibra kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die manchmal lebensbedrohlich werden und zum Tod führen können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn während der Behandlung mit Tevibra eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- Entzündung der Leber (Hepatitis) und andere Leberprobleme
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Entzündung der Lunge (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schwere Hautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)): Zu den Symptomen können Fieber, grippeähnliche Symptome,

- Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung auf der Haut oder Geschwüre im Mund oder auf anderen Schleimhäuten gehören
 - Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (insbesondere der Nebenniere, der Hirnanhangdrüse oder der Schilddrüse): Zu den Symptomen können schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder -abnahme, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, nicht abklingende oder ungewöhnliche Kopfschmerzen gehören
 - Diabetes mellitus Typ 1
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - Entzündung der Muskeln (Myositis)
 - Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis)
 - Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis)
 - Entzündung der Gelenke (Arthritis)
 - Entzündliche Erkrankung, die zu Muskelschmerzen und Steifigkeit, insbesondere in den Schultern und Hüften, führt (Polymyalgia rheumatica): Symptome können Schmerzen in den Schultern, im Nacken, in den Oberarmen, im Gesäß, in den Hüften oder in den Oberschenkeln, Steifigkeit in den betroffenen Bereichen, Schmerzen oder Steifigkeit in den Handgelenken, Ellbogen oder Knien sein.
 - Entzündung der Nerven: Symptome können Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Gliedmaßen sein (Guillain-Barré-Syndrom).
- Weitere Informationen zu den Symptomen der oben genannten Erkrankungen finden Sie in Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken haben.

Patientenkarte

Die wichtigsten Informationen aus dieser Packungsbeilage finden Sie auch in der Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte stets bei sich tragen und sie bei Anzeichen und Symptomen, die auf immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe oben unter „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“) hinweisen, einer medizinischen Fachkraft vorlegen, damit eine schnelle Diagnose und eine angemessene Behandlung erfolgen können.

Überwachung während Ihrer Behandlung mit Tevimbra

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen durchführen (Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Röntgenuntersuchungen).

Ihr Arzt wird außerdem vor und während der Behandlung mit Tevimbra regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um den Blutzucker- und Hormonspiegel in Ihrem Körper zu überwachen. Dies ist notwendig, weil der Blutzucker- und Hormonspiegel durch Tevimbra beeinflusst werden kann.

Kinder und Jugendliche

Tevimbra darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Tevimbra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken, einschließlich Corticosteroide (wie Prednison), da diese Arzneimittel die Wirkung von Tevimbra beeinträchtigen können. Sobald Sie jedoch mit der Behandlung mit Tevimbra begonnen haben, kann Ihr Arzt Ihnen Corticosteroide verabreichen, um mögliche Nebenwirkungen zu verringern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Tevimbra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt verschreibt es Ihnen ausdrücklich. Die Auswirkungen von Tevimbra bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt, aber es ist möglich, dass der Wirkstoff Tislelizumab ein ungeborenes Kind schädigen kann.

- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Behandlung mit Tevimbra und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tevimbra eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Tevimbra in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt. Sie dürfen während der Anwendung von Tevimbra und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tevimbra nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tevimbra hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Müdigkeit oder Schwächegefühl sind mögliche Nebenwirkungen von Tevimbra. Führen Sie nach der Verabreichung von Tevimbra kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht sicher sind, dass es Ihnen gut geht.

Tevimbra enthält Natrium

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine natriumarme (salzarme) Diät einhalten müssen, bevor Sie Tevimbra erhalten. Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Konzentrat. Eine einzelne Infusion von Tevimbra enthält 32 mg Natrium in zwei 10-ml-Durchstechflaschen vor der Verdünnung. Dies entspricht 1,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Tevimbra muss zur Infusion in Natriumchloridlösung verdünnt werden. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Tevimbra enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro ml des Konzentrats, entsprechend 4,0 mg in zwei 10-ml- Durchstechflaschen einer einzelnen Infusion von Tevimbra. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird Tevimbra angewendet?

Tevimbra wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

- Die Dosis von Tevimbra beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, jeweils verabreicht als intravenöse Infusion (Venentropf).
- Die erste 200-mg-Dosis von Tevimbra wird Ihnen als Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Wenn Sie die erste Dosis gut vertragen, kann die nächste Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden.
- Die Infusion der ersten Dosis Tevimbra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

- Wenn Tevimbra in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, erhalten Sie zuerst Tevimbra und dann die Chemotherapie.
- Bitte lesen Sie die Packungsbeilage der anderen Krebsmedikamente, um mehr über die Anwendung dieser Arzneimittel zu erfahren. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wenn Sie eine Dosis von Tevimbra versäumen

- Rufen Sie Ihren Arzt sofort an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels auslassen.

Wenn Sie die Anwendung von Tevimbra abbrechen

Mit dem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels enden. Brechen Sie die Behandlung mit Tevimbra nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige der Nebenwirkungen von Tevimbra können schwerwiegend sein (siehe Auflistung unter „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage). Wenn bei Ihnen eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei alleiniger Verabreichung von Tevimbra berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwäche, Herzrasen, Kurzatmigkeit (Anämie)
- Spontan auftretende Blutungen oder Blutergüsse (Thrombozytopenie)
- Schilddrüsenunterfunktion, was zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, Haut- und Haarveränderungen führen kann (Hypothyreose)
- Husten
- Übelkeit
- Durchfall
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritus)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Fieber
- Verringelter Appetit
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzymes Aspartat-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzymes Alanin-Aminotransferase
- Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, der zu einer Gelbfärbung der Haut und Augen führen kann, was auf Leberprobleme hinweist

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung
- Häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre aufgrund von Infektionen (Neutropenie oder Lymphopenie)
- Schilddrüsenüberfunktion, die Hyperaktivität, Schwitzen, Gewichtsverlust und Durst verursachen kann (Hyperthyreose)
- Ermüdung, Schwellung im unteren Halsbereich, Schmerzen im vorderen Halsbereich – mögliche Symptome von Schilddrüsenproblemen (Thyroiditis)

- Erhöhter Blutzuckerwert, Durst, Mundtrockenheit, häufiger Harndrang, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, fruchtig riechender Atem, Atemnot und trockene oder gerötete Haut – mögliche Symptome einer Hyperglykämie
- Müdigkeit, Verwirrtheit, Muskelzuckungen, Krämpfe (Hyponatriämie)
- Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen (Hypokaliämie)
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Kurzatmigkeit, Husten oder Brustkorbschmerz - mögliche Symptome von Lungenproblemen (Pneumonitis)
- Wunden oder Geschwüre im Mund mit Entzündung des Zahnfleischs (Stomatitis)
- Übelkeit (Nausea), Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen auf der rechten Bauchseite, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils des Augapfels, Benommenheit, dunkel gefärbter Urin, Blutungen oder blaue Flecken, die leichter als normal auftreten – mögliche Symptome für Leberprobleme (Hepatitis)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms alkalische Phosphatase
- Erhöhter Kreatininspiegel im Blut
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung mit Hitzegefühl, Kurzatmigkeit oder pfeifende Atemgeräusche (Giemen), Schwindelgefühl oder Fieber, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten können – mögliche Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Niedriger Hämoglobinspiegel im Blut
- Niedriger Spiegel folgender Blutzellen: Lymphozyten, Neutrophile und Plättchen
- Hoher Spiegel folgender Enzyme im Blut: Alanin-Aminotransferase, Alkalin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Kreatinkinase
- Hohe alkalische Phosphatase im Blut
- Hoher Bilirubinspiegel im Blut
- Hoher Kreatininspiegel im Blut
- Hoher Glukosespiegel im Blut
- Niedriger Kalium- und Natriumspiegel im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erkrankung, bei der die Nebennieren nicht genügend bestimmte Hormone produzieren (Nebenniereninsuffizienz)
- Häufige Kopfschmerzen, Sehstörungen (entweder Sehschwäche oder Doppelzehen), Ermüdung (Fatigue) und/oder Schwäche, Verwirrtheit, erniedrigter Blutdruck, Schwindelgefühl – mögliche Symptome von Problemen der Hirnanhangdrüse (Hypophysitis)
- Hoher Blutzucker, mehr Hunger- oder Durstgefühl als normal, häufigeres Wasserlassen als normal – mögliche Symptome von Diabetes mellitus
- Augenrötung, Augenschmerzen und Schwellungen - mögliche Symptome von Problemen, die die mittlere Augenhaut, die Schicht unter dem Weiß des Augapfels, betreffen (Uveitis)
- Brustkorbschmerz, schneller oder abnormaler Herzschlag, Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Aktivität, Flüssigkeitsansammlung mit Schwellung der Beine, Knöchel und Füße, Müdigkeit – mögliche Symptome von Herzmuskelproblemen (Myokarditis)
- Brustkorbschmerz, Fieber, Husten, Herzrasen – mögliche Symptome von Problemen, die den Herzbeutel betreffen (Perikarditis)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Problemen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Durchfall oder häufiger Stuhlgang als normal, schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen oder druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Darmproblemen (Kolitis)
- Hautentfärbung (Vitiligo)
- Juckende oder sich schälende Haut, Hautwunden – mögliche Symptome für schwere Hautreaktionen
- Muskelschmerzen, Steifigkeit, Schwäche, Brustkorbschmerz oder starke Müdigkeit – mögliche Symptome von Muskelproblemen (Myositis)

- Gelenkschmerzen, Steifigkeit, Schwellungen oder Rötungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke – mögliche Symptome von Gelenkproblemen (Arthritis)
- Veränderungen in der Menge oder Farbe des Urins, Schmerzen beim Wasserlassen, Schmerzen in der Nierengegend – mögliche Symptome von Nierenproblemen (Nephritis)
- Hoher Hämoglobinspiegel im Blut
- Niedriger Leukozytenspiegel im Blut
- Hoher Lymphozytenspiegel im Blut
- Niedriger Albuminspiegel im Blut
- Niedriger Glukosespiegel im Blut
- Hoher Kalium- und Natriumspiegel im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Schwerwiegende Nervenprobleme, die zu Atembeschwerden, Kribbeln oder Nadelstichen in den Fingern, Zehen, Knöcheln oder Handgelenken, Schwäche in den Beinen, die sich auf den Oberkörper ausbreitet, unsicherem Gang oder der Unfähigkeit zu gehen oder Treppen zu steigen, Schwierigkeiten bei Gesichtsbewegungen einschließlich Sprechen, Kauen oder Schlucken, Doppelzehen oder der Unfähigkeit, die Augen zu bewegen, Schwierigkeiten bei der Blasenkontrolle oder der Darmfunktion, Herzrasen und Lähmungen führen können - mögliche Symptome des Guillain-Barré-Syndroms
- Zöliakie (gekennzeichnet durch Symptome wie Magenschmerzen, Durchfall und Blähungen nach der Einnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel)
- Schwerwiegender Ausschlag und Rötung der Haut am Oberkörper, der sich schnell auf andere Körperteile ausbreitet, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Schälen der Haut, manchmal mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Halsschmerzen, Husten und Gelenkschmerzen (Stevens-Johnson-Syndrom)
- Blasentzündung. Anzeichen und Symptome können häufige und/oder schmerzhafte Harnausscheidung, Harndrang, Blut im Urin, Schmerzen oder Druck im Unterbauch umfassen (nicht-infektiöse Zystitis)

Andere Nebenwirkungen, die berichtet wurden (Häufigkeit „nicht bekannt“):

- Eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele der ansonsten normalen infektionsbekämpfenden Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert. Zu den Symptomen können Fieber, Hautausschlag, geschwollene Lymphdrüsen, Atemprobleme und Neigung zu Blutergüssen zählen (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- Mangel an oder Verringerung von Verdauungsenzymen, die von der Bauchspeicheldrüse gebildet werden (exokrine Pankreasinsuffizienz)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn Tevimbra zusammen mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht wird

Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Krebsmedikamente lesen, die Sie erhalten, da diese ebenfalls Nebenwirkungen verursachen können.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung
- Schwäche, Herzrasen und Kurzatmigkeit (Anämie)
- Spontane Blutungen oder blaue Flecken (Thrombozytopenie)
- Häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre aufgrund von Infektionen (Neutropenie oder Lymphopenie)
- Schilddrüsenunterfunktion, die zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, Haut- und Haarveränderungen führen kann (Hypothyreose)
- Erhöhte Blutzuckerwerte, Durst, Mundtrockenheit, häufiger Harndrang, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, fruchtig riechender Atem, Atemnot und trockene oder gerötete Haut – mögliche Symptome einer Hyperglykämie
- Erschöpfung, Verwirrtheit, Muskelzucken, Krämpfe (Hyponatriämie)
- Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen (Hypokaliämie)
- Husten

- Übelkeit
- Durchfall
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritus)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Ermüdung (Fatigue)
- Fieber
- Verringelter Appetit
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Aspartat-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Alanin-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel von Bilirubin, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, was zur Gelbfärbung von Haut und Augen führen kann und auf Leberprobleme hindeutet
- Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, eine Substanz, die normalerweise von den Nieren in den Urin ausgeschieden wird. Dies kann ein Anzeichen dafür sein, dass Ihre Nieren nicht richtig funktionieren.
- Niedriger Hämoglobinwert im Blut
- Niedrige Blutwerte der folgenden Blutzellen: Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile und Blutplättchen
- Niedrige Natriumwerte im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schilddrüsenüberfunktion, die Hyperaktivität, Schwitzen, Gewichtsverlust und Durst verursachen kann (Hyperthyreose)
- Hoher Blutzucker, mehr Hunger- oder Durstgefühl als normal, häufigeres Wasserlassen als normal – mögliche Symptome von Diabetes mellitus
- Brustkorbschmerz, schneller oder abnormaler Herzschlag, Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Aktivität, Flüssigkeitsansammlung mit Schwellung der Beine, Knöchel und Füße, Müdigkeit – mögliche Symptome von Herzmuskelproblemen (Myokarditis)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Atemschwierigkeiten (Dyspnoe)
- Kurzatmigkeit, Husten oder Brustkorbschmerz – mögliche Symptome von Lungenproblemen (Pneumonitis)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Problemen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Wunden oder Geschwüre im Mund mit Entzündung des Zahnfleischs (Stomatitis)
- Durchfall oder häufigerer Stuhlgang als normal, schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen oder druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Darmproblemen (Kolitis)
- Krankheitsgefühl (Übelkeit), Erbrechen, Appetitverlust, Schmerzen auf der rechten Bauchseite, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß, Benommenheit, dunkel gefärbter Urin, Blutungen oder blaue Flecken treten eher auf als üblicherweise – mögliche Symptome von Leberproblemen (Hepatitis)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Gelenkschmerzen, Steifigkeit, Schwellungen oder Rötungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke – mögliche Symptome von Gelenkproblemen (Arthritis)
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms alkalische Phosphatase
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung mit Hitzegefühl, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atemgeräusch (Giemen), Schwindelgefühl oder Fieber, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten können – mögliche Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Hoher Spiegel folgender Enzyme im Blut: Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase
- Hoher Bilirubinspiegel im Blut
- Hohe Kreatinkinase- und Kreatininspiegel im Blut
- Hoher Glukosespiegel im Blut
- Hoher Kaliumspiegel im Blut
- Niedriger Kaliumspiegel im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erkrankung, bei der das Immunsystem die Drüsen angreift, die Körperflüssigkeiten wie Tränen und Speichel produzieren (Sjögren-Syndrom)
- Ermüdung, Schwellung im unteren Halsbereich, Schmerzen im vorderen Halsbereich – mögliche Symptome von Schilddrüsenproblemen (Thyreoiditis)
- Nebenniereninsuffizienz (Erkrankung, bei der die Nebennieren nicht genügend von bestimmten Hormonen produzieren)
- Häufige Kopfschmerzen, Sehstörungen (schlechtes Sehen oder Doppelzehen), Müdigkeit und/oder Schwäche, Verwirrtheit, niedriger Blutdruck, Schwindelgefühl – mögliche Symptome von Problemen mit der Hirnanhangdrüse (Hypophysitis)
- Augenrötung, Augenschmerzen und Schwellungen – mögliche Symptome von Problemen, die die mittlere Augenhaut, die Schicht unter der weißen Lederhaut des Augapfels, betreffen (Uveitis)
- Veränderungen in der Menge oder Farbe des Urins, Schmerzen beim Wasserlassen, Schmerzen in der Nierengegend – mögliche Symptome von Nierenproblemen (Nephritis)
- Muskelschmerzen, Steifigkeit, Schwäche, Brustkorbschmerz oder starke Müdigkeit – mögliche Symptome von Muskelproblemen (Myositis)
- Hautentfärbung (Vitiligo)
- Hoher Lymphozytenspiegel im Blut
- Niedriger Albuminspiegel im Blut
- Hoher Blutspiegel des Enzyms alkalische Phosphatase
- Niedriger Glukosespiegel im Blut
- Hoher Natriumspiegel im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele der ansonsten normalen infektionsbekämpfenden Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert. Zu den Symptomen können Fieber, Hautausschlag, geschwollene Lymphdrüsen, Atemprobleme und Neigung zu Blutergüssen zählen (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- Entzündung des Gehirns, die Verwirrtheit, Fieber, Gedächtnisprobleme oder Anfälle verursachen kann (Enzephalitis)
- Schwerwiegende Probleme der Nerven, die zu Atemnot, Kribbeln in den Fingern, Zehen, Knöcheln oder Handgelenken, Schwäche in den Beinen, die sich auf den Oberkörper ausbreitet, unsicherem Gang oder der Unfähigkeit zu gehen oder Treppen zu steigen, Schwierigkeiten bei Gesichtsbewegungen einschließlich Sprechen, Kauen oder Schlucken, Doppelzehen oder der Unfähigkeit, die Augen zu bewegen, Schwierigkeiten bei der Blasenkontrolle oder der Darmfunktion, Herzrasen und Lähmungen führen können – mögliche Symptome des Guillain-Barré-Syndroms
- Muskelschwäche und Erschöpfung (Myasthenia gravis)
- Brustkorbschmerzen, Fieber, Husten, Herzklopfen – mögliche Symptome von Problemen, die die Membran um das Herz betreffen (Perikarditis)
- Juckreiz oder sich schälende Haut, Hautwunden – mögliche Symptome schwerer Hautreaktionen

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Die Anwendung von Tevimbra soll abgebrochen und sofort ein Arzt aufgesucht werden, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Rötliche, nicht erhabene, Zielscheiben-ähnliche oder kreisförmige Flecken auf dem Rumpf, oft mit zentralen Blasen, Schälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (TEN)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tevibra aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die ordnungsgemäße Entsorgung des nicht verwendeten Produkts verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tevibra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage (240 Stunden) bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 10 Tage (240 Stunden) umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

Bewahren Sie keine nicht verwendeten Reste der Infusionslösung zur späteren Verwendung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tevibra enthält

- Der Wirkstoff ist Tislelizumab. Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.
- Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab in 10 ml Konzentrat.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2, „Tevibra enthält Natrium“), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tevibra aussieht und Inhalt der Packung

Tevibra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Tevimbra ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Tevimbra Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab.

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Nehmen Sie die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie das benötigte Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) mit einer Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Tevimbra-Lösung als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungs Kapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm².
- Die erste Infusion von 200 mg einmal alle 3 Wochen muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn diese gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.

Die Infusion der ersten Dosis Tevimbra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis einmal alle 3 Wochen angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tevimbra darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage (240 Stunden) bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 10 Tage (240 Stunden) umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C und darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach der Verdünnung sofort verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.
- Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Tevibra Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.