

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg tislelizumabo (*tislelizumabum*).

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

Tislelizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G4 (IgG4) klasės monokloninis antikūnas su aktyviu Fc fragmentu, pagamintas rekombinantiniu būdu kininio žiurkėnuko patelės kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 1,6 mg natrio ir 0,2 mg polisorbato 20 (E432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

Tirpalo pH yra maždaug 6,5, o osmoliškumas yra maždaug 270 iki 330 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Tevimbra derinant su chemoterapija, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ir skiriant neoadjuvantiniam gydymui, o vėliau tęsiant kaip monoterapiją adjuvantiniam gydymui, skirtas rezekuotinu NSLPV sergančių suaugusių pacientų, kuriems yra didelė vėžio recidyvo rizika, gydymui (atrankos kriterijai nurodyti 5.1 skyriuje).

Tevimbra derinyje su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis NSLPV ir kurių navikai turi PD-L1 ekspresiją ≥ 50 % naviko ląstelių pirmos eilės gydymui, be EGFR mutacijų arba ALK mutacijų bei kai yra:

- vietiškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemo-radioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba
- metastazavęs NSLPV.

Tevimbra derinyje su karboplatina ir arba paklitakseliu, arba nabpaklitakseliu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas plokščialąstelinis NSLPV, pirmos eilės gydymui, kai yra:

- vietiškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemo-radioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba
- metastazavęs NSLPV.

Tevimbra monoterapija skirta vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu NSLPV sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, prieš skiriant tislelizumabo anksčiau taip pat turėjo būti skirtas tikslinis gydymas.

Smulkialąstelinis plaučių vėžys (SLPV)

Tevimbra, derinyje su etopozido ir platinos chemoterapija skirtas pirmaeiliam gydymui suaugusiems pacientams sergantiems pažengusios stadijos SLPV.

Skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma

Tevimbra, kartu su chemoterapija platinos ir fluoropirimidino pagrindu, skirtas suaugusių pacientų, sergančių HER-2 neigiama vietiškai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma, kurios navikai turi PD-L1 išraišką, kai naviko srities teigiamumo (angl. *tumour area positivity*, TAP) įvertis yra $\geq 5\%$, pirmos eilės gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma (SPLK)

Tevimbra, kartu su chemoterapija platinos pagrindu, skirtas suaugusių pacientų, sergančių neoperuotina, vietiškai išplitusia arba metastazavusia SPLK, kurių navikai turi PD-L1 išraišką su TAP įverčiu ≥ 5 , pirmos eilės gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Tevimbra monoterapija skirta neoperuotina, vietiškai išplitusia ar metastazavusia SPLK sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos preparatais.

Nosiaryklės karcinoma (NRK)

Tevimbra derinys su gemcitabinu ir cisplatina skirtas kaip pirmosios eilės gydymas suaugusiems pacientams, kuriems yra atsinaujinanti, gydomajai chirurgijai ar spinduliniam gydymui netinkama arba metastazavusi NRK.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tevimbra privalo paskirti ir stebėti gydytojai, turintys vėžio gydymo patirties.

PD-L1 ištyrimas

Jeigu nurodyta indikacijoje, atrenkant pacientus gydyti Tevimbra pagal naviko PD-L1 išraišką, jie turi būti įvertinti CE ženklų paženklinta IVD priemone, turinčia atitinkamą numatytąjį paskirtį. Jeigu CE ženklų paženklintos IVD priemonės neturima, turi būti naudojamas alternatyvus patvirtintas ištyrimas (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Tevimbra monoterapija

Rekomenduojama Tevimbra dozė yra arba 200 mg vieną kartą per 3 savaites, arba 400 mg vieną kartą per 6 savaites, vartojama infuzija į veną. Rezekuotino NSLPV atveju, adjuvantinio gydymo etapu rekomenduojama Tevimbra dozė yra 400 mg, kuri skiriama intraveninės infuzijos būdu kas 6 savaites.

Tevimbra derinio terapija

Rekomenduojama Tevimbra dozė yra arba 200 mg vieną kartą per 3 savaites, arba 400 mg vieną kartą per 6 savaites, vartojama infuzija į veną, derinant su chemoterapija.

Kai Tevimbra ir chemoterapijos vaistinis preparatas vartojami tą pačią dieną, Tevimbra turi būti suvartotas prieš chemoterapiją. Chemoterapijos vaistinio preparato charakteristikų santrauka (PCS) reikia remtis nustatant dozę ir ieškant rekomendacijų dėl kortikosteroidų vartojimo kaip premedikacijos, skirtos su chemoterapija susijusių nepageidaujamų reakcijų prevencijai.

Gydymo trukmė

Pacientai turi būti gydomi Tevimbra iki ligos progresavimo arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo (žr. 5.1).

Kai skiriamas neoadjuvantinis ir adjuvantinis rezekuotino NSLPV gydymas, pacientams kartu su chemoterapija neoadjuvantiniam gydymui reikia skirti Tevimbra (po 200 mg kas 3 savaites) 3 arba 4 ciklus arba iki ligos progresavimo, dėl kurio nebus galima atlikti radikalių chirurginių operacijų, arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio atsiradimo, o vėliau adjuvantiniam gydymui reikia skirti Tevimbra monoterapiją (po 400 mg kas 6 savaites) iki 8 ciklų arba iki ligos recidyvo, metastazės arba nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo.

Dozės vartojimo atidėjimas ar gydymo nutraukimas (taip pat žr. 4.4 skyrių)

Tevimbra, vartojamo monoterapijai ar deriniuose su kitais vaistiniais preparatais, dozės mažinti nerekomenduojama. Prireikus Tevimbra vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Išsamios imuninių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo Tevimbra koregavimas

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas¹	Gydymo Tevimbra koregavimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 2-ojo laipsnio; 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Hepatitis	ALT ar AST aktyvumas nuo > 3 iki 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1,5 iki 3 x VNR	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	ALT ar AST aktyvumas > 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija > 3 x VNR	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Išbėrimas	3-iojo laipsnio	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)	Įtariama SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3} Įtarus SJS arba TEN pasireiškimą, gydymo atnaujinti negalima, nebent SJS ar TEN diagnozė buvo atmesta pasikonsultavus su atitinkamu (-ais) specialistu (-ais).
	Patvirtinta SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Visam laikui nutraukti gydymą
Kolitas	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Miozitas / rabdomiolizė	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³

Hipotirozė	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Hipotirozę galima gydyti pakaitine hormonų terapija nenutraukiant gydymo Tevimbra.
Hipertirozė	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ² Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant skydliaukės funkciją slopinančių vaistinių preparatų, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.
Antinksčių nepakankamumas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ³ Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. ³
Hipofizitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3} Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. ³
1 tipo cukrinis diabetas	1 tipo cukrinis diabetas, susijęs su ≥ 3 -iojo laipsnio hiperglikemija (gliukozės koncentracija > 250 mg/dl arba $> 13,9$ mmol/l) arba susijęs su ketoacidoze	Laikinai nutraukti vartojimą Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki ≤ 2 -ojo laipsnio skiriant insulino terapiją, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo pasiekta medžiagų apykaitos kontrolė. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.
Nefritas su sutrikusia inkstų funkcija	2-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija nuo $> 1,5$ iki 3 kartų viršija pradines reikšmes arba yra nuo $> 1,5$ iki 3 x VNR)	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	3-iojo laipsnio (kreatinino koncentracija > 3 kartus viršija pradines reikšmes arba yra nuo > 3 iki 6 x VNR) arba 4-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija > 6 x VNR)	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Miokarditas	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³

Toksinis poveikis nervų sistemai	2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Pankreatitas	3-iojo laipsnio pankreatitas arba 3-iojo ar 4-ojo laipsnių amilazės ar lipazės aktyvumo padidėjimas serume (> 2 x VNR)	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos	3-iojo laipsnio	Laikina nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Kitos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų		
Su infuzija susijusios reakcijos	1-ojo laipsnio	Apsvarstyti premedikacijos skyrimą vėlesnės infuzijos sukeltų reakcijų profilaktikai. Sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti infuziją. Atnaujinti infuziją, jei reiškinys išnyko ar sumažėjo iki 1-ojo laipsnio, bei sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą
ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, PHT – pakaitinė hormonų terapija, SJS – Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, TEN – toksinė epidermio nekrolizė, VNR – viršutinė normos riba.		
¹ Toksinio poveikio sunkumo laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių Bendrosios terminologijos kriterijus, versija 4.0 (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.0</i>). Hipofizito sunkumo laipsniai atitinka NCI-CTCAE v5.0. ² Pacientams gydymą galima atnaujinti, jei reiškinys visiškai ar iš dalies išnyko (palengvėjo iki 0-iojo ar 1-ojo laipsnio) po to, kai kortikosteroidai buvo skirti bent 1 mėnesį ir buvo nutraukti. Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu reiškinys visiškai ar iš dalies neišnyko per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios arba nebuvo galima sumažinti prednizono dozės iki ≤ 10 mg per parą ar ekvivalentiškos kito kortikosteroido dozės per parą per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios. ³ Rekomenduojama skirti pradinę 1-2 mg/kg prednizono ar ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę per parą, kurią ne anksčiau kaip po 1 mėnesio reikia sumažinti iki ≤ 10 mg per parą ar ekvivalentiškos dozės, išskyrus pneumonito atvejus, kai rekomenduojama skirti pradinę nuo 2 iki 4 mg/kg dozę per parą.		

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tevimbra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šios populiacijos pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šios populiacijos pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Tevimbra skirtas tik leisti į veną. Jį reikia suleisti infuzijos būdu, draudžiama vaistinio preparato į veną suleisti greitai arba boliusu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pirmąją 200 mg infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių. Infuziją reikia sulašinti naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2-0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru.

Pradinė 400 mg Tevimbra dozė turi būti sulašinama per 120 minučių (per 90 minučių, jeigu ji skiriama kaip tolesnis gydymas po 200 mg dozės kas 3 savaites). Jeigu ji buvo gerai toleruojama, antrą infuziją galima sulašinti per 60 minučių. Jeigu antroji infuzija buvo gerai toleruojama, paskesnes infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Draudžiama maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar skirti su jais per tą pačią infuzinę sistemą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

PD-L1 būsenos įvertinimas

Vertinant naviko PD-L1 būseną svarbu, kad būtų pasirinkta gerai patvirtinta metodika, siekiant išvengti klaidingai neigiamų ir klaidingai teigiamų rezultatų.

Paciento kortelė

Tevimbra gydomiems pacientams būtina duoti Paciento kortelę, kad jie gydymosi Tevimbra metu būtų informuoti apie imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką (taip pat žr. Pakuotės lapelį).

Gydymosi Tevimbra metu vaistinio preparato skiriantis gydytojas privalo aptarti su pacientu imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką.

Imuninės nepageidaujamos reakcijos

Gydymosi tislelizumabu metu buvo nustatyta imuninių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Daugelis šių reiškinių palengvėdavo laikinai nutraukus tislelizumabo vartojimą bei paskyrus kortikosteroidų ir (arba) palaikomųjų gydymo priemonių. Imuninių nepageidaujamų reakcijų taip pat nustatyta ir po paskutiniosios tislelizumabo dozės vartojimo. Gali pasireikšti imuninių nepageidaujamų reakcijų, kartu apimančių daugiau nei vieną organizmo sistemą.

Įtarus imuninės nepageidaujamos reakcijos pasireišimą, reikia išsamiai ištirti pacientą, kad būtų galima patvirtinti jos etiologiją ir atmesti kitas galimas priežastis, įskaitant infekciją. Priklausomai nuo pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos sunkumo, reikia laikinai nutraukti tislelizumabo vartojimą ir paskirti kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių). Remiantis ribotais klinikinių tyrimų metu sukauptais duomenimis, tais atvejais, kai pacientams imuninių nepageidaujamų reakcijų negalima kontroliuoti paskyrus kortikosteroido, galima apsvastyti kitų sisteminio poveikio imunosupresantų skyrimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Reiškiniui palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, kortikosteroido dozė reikia mažinti ir ne anksčiau kaip po 1 mėnesio jo vartojimą nutraukti.

Stebėjimo tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, kuriems jau buvo diagnozuota autoimuninė liga (AIL), imuninių nepageidaujamų reakcijų po imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitorių terapijos rizika gali būti didesnė, palyginti su pacientais, kuriems AIL nebuvo diagnozuota. Be to, dažnai pasireiškėdavo pagrindinės AIL paūmėjimai, tačiau dauguma jų buvo lengvi ir suvaldomi.

Imuninis pneumonitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio pneumonito atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl pneumonito požymių ir simptomų pasireiškimo. Pacientus, kuriems įtariamas pneumonitas, reikia ištirti atliekant radiologinius tyrimus bei atmesti infekcines ar kitas ligą galinčias sukelti priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį pneumonitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis hepatitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio hepatito atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hepatito požymių ir simptomų pasireiškimo bei kepenų funkcijos pokyčių. Prieš pradėdant skirti gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Pacientams nustatytą imuninį hepatitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės odos reakcijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio odos išbėrimo ar dermatito atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl įtariamų odos reakcijų pasireiškimo ir atmesti kitas galimas priežastis. Atsižvelgiant į nepageidaujamų odos reakcijų sunkumą, tislelizumabo vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, kaip rekomenduojama 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR) atvejų, įskaitant daugiaformę eritemą (DE), Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), o kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl SNOR požymių ir simptomų (pvz., karščiavimo prodromo, į gripą panašių simptomų, gleivinių pažeidimų ar progresuojančio odos išbėrimo) pasireiškimo bei atmesti kitas galimas priežastis. Įtarus SNOR, tislelizumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pacientą nukreipti specialisto konsultacijai, kad jis įvertintų būklę ir paskirtų gydymą. Patvirtinus SNOR pasireišimą, tislelizumabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis kolitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio kolito, dažnai susijusio su viduriavimu, atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl kolito požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia atmesti infekcines ar kitas ligą galinčias sukelti priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį kolitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės endokrinopatijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninių endokrinopatijų, įskaitant skydliaukės sutrikimų, antinksčių nepakankamumo, hipofizito ir 1 tipo cukrinio diabeto, atvejų. Priklausomai nuo endokrininio sutrikimo, gali reikėti palaikomojo gydymo. Pasireiškus imuninėms endokrinopatijoms, gali reikėti ilgalaikės pakaitinės hormonų terapijos (PHT).

Pacientams nustatytas imunines endokrinopatijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta skydliaukės sutrikimų, įskaitant tiroidito, hipotirozės ir hipertirozės, atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti (prieš pradėdant skirti gydymą, reguliariai gydymo metu ir kai kliniškai reikalinga) dėl skydliaukės funkcijos pokyčių bei klinikinių skydliaukės sutrikimų požymių ir simptomų pasireiškimo. Hipotirozę galima gydyti paskyrus PHT, nenutraukiant gydymo tislelizumabu ir neskiriant kortikosteroidų. Hipertirozę galima gydyti simptomiškai (žr. 4.2 skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta antinksčių nepakankamumo atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia apsvarstyti antinksčių funkcijos ir hormonų aktyvumo tyrimų atlikimo poreikį. Reikia paskirti kortikosteroidų ir PHT, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

Hipofizitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta hipofizito atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hipofizito ar hipopituitarizmo požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia apsvarstyti hipofizės funkcijos ir hormonų aktyvumo tyrimų atlikimo poreikį. Reikia paskirti kortikosteroidų ir PHT, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

1 tipo cukrinis diabetas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta 1 tipo cukrinio diabeto atvejų, įskaitant diabetinės ketoacidozės atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hiperglikemijos bei kitų diabeto požymių ir simptomų pasireiškimo. Nustačius 1 tipo diabetą, reikia skirti insulino. Pacientams, kuriems pasireiškia sunki hiperglikemija ar ketoacidozė ($\geq$ 3-iojo laipsnio), tislelizumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti bei paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Gydymą tislelizumabu galima atnaujinti tik pasiekus metabolizmo kontrolę.

Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio nefrito su sutrikusia inkstų funkcija atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl inkstų funkcijos pokyčių (padidėjusios kreatinino koncentracijos serume) bei atmesti kitas galimas inkstų funkcijos sutrikimo priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį nefritą su sutrikusia inkstų funkcija reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta kitų kliniškai reikšmingų imuninių nepageidaujamų reakcijų (miozito, miokardito, artrito, reumatinės polimialgijos, perikardito, neinfekcinis cistitas, imuninės trombocitopenijos, encefalito, sunkiosios miastenijos, Sjogreno (Sjögren) sindromo ir Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromo) pasireiškimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams nustatytas kitas imunines nepageidaujamas reakcijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Solidinio organo transplantato atmetimas

PD-1 inhibitorių vartojusiems pacientams po šios grupės vaistinių preparatų pateikimo į rinką buvo nustatyta solidinio organo transplantato atmetimo atvejų. Gydymas tislelizumabu recipientams gali didinti solidinio organo transplantato atmetimo riziką. Šiems pacientams reikia įvertinti gydymo tislelizumabu naudą bei galimą organo atmetimo riziką.

Hemofagocitinė limfohistiozitozė

Yra užfiksuota tislelizumabą vartojusių pacientų hemofagocitinės limfohistiozitozės (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH)) atvejų (žr. 4.8 skyrių). HLH yra gyvybei pavojingas sindromas, kuriam būdingas karščiavimas, odos išbėrimas, limfadenopatija, hepato- ir (arba) splenomegalija ir citopenijos. Pacientai turi būti stebimi, ar neatsiranda HLH klinikinių požymių ir simptomų. Jeigu

įtariama HLH, tislelizumabo vartojimą reikia pertraukti diagnostinei procedūrai atlikti ir HLH gydymui inicijuoti. Jeigu patvirtinama HLH, tislelizumabo vartojimas turi būti nutrauktas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų (3-iojo laipsnio ar aukštesnio) (žr. 4.8 skyrių). Pateikus vaistinį preparatą į rinką fiksuota anafilaksijos atvejų, įskaitant anafilaksinę reakciją ir anafilaksinį šoką. Pacientų būklę reikia stebėti dėl su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų pasireiškimo.

Su infuzija susijusias reakcijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

I klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kuri nors iš toliau nurodytų būklių: pradinė funkcinė būklė pagal ECOG skalę lygi 2 ar daugiau balų; aktyvios metastazės galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose; aktyvi autoimuninė liga ar anksčiau buvusi autoimuninė liga, kuri gali paūmėti; bet kuri būklė, dėl kurios reikia skirti gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę) arba kitais imunosupresantais per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; aktyvi ar negydoma ŽIV; negydomi hepatito B ar hepatito C nešiotojai; anksčiau nustatyta intersticinė plaučių liga; imunizacija gyvosiomis vakcinomis per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; infekcinė liga, kuriai reikia sisteminio poveikio gydymo per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; anksčiau nustatytas sunkus padidėjęs jautrumas kitam monokloniniam antikūnui. Neturint pakankamai duomenų, šių populiacijų pacientams tislelizumabo reikia vartoti atsargiai ir tik kiekvienam pacientui atidžiai įvertinus galimos naudos ir rizikos santykį.

Pacientai, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,069 mmol (arba 1,6 mg) natrio. Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 16 mg natrio, tai atitinka 0,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Tevimbra turi būti skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniame tirpale. Į tai būtina atsižvelgti pacientams, kurie riboja druskos kiekį maiste (žr. 6.6 skyrių).

Polisorbatas 20 (E432)

Šiame vaistiniame preparate yra 0,2 mg polisorbato 20 kiekviename koncentrato mililitre, o tai atitinka 4 mg dviejuose 10 ml flakonuose, skirtuose vienai Tevimbra infuzijai. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Reikia atsižvelgti pacientams, kurie turi žinomų alergijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tislelizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris iš sisteminės kraujotakos pašalinamas katabolizmo būdu. Todėl specifinių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi monokloniniai antikūnai nemetabolizuojami dalyvaujant citochromo P450 (CYP) fermentams ar kitiems vaistinius preparatus metabolizuojantiems fermentams, todėl nesitikima, kad šių fermentų slopinimas ar sužadinimas kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais galėtų įtakoti tislelizumabo farmakokinetiką.

Prieš pradėdant skirti tislelizumabo reikia vengti sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų vartojimo, išskyrus mažas sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozę), kadangi pastarieji gali slopinti tislelizumabo farmakodinaminį poveikį ir veiksmingumą. Tačiau pradėjus gydymą tislelizumabu, sisteminio poveikio kortikosteroidų

ar kitų imunosupresantų galima skirti pasireiškusių imuninių nepageidaujamų reakcijų gydymui (žr. 4.4 skyrių). Kortikosteroidų taip pat galima skirti premedikacijai, kai tislelizumabo vartojama deriniuose su chemoterapija, siekiant apsaugoti nuo pykinimo ir (arba) palengvinti su chemoterapija susijusias nepageidaujamas reakcijas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Tislelizumabo negalima skirti veiksmingų kontracepcijos priemonių nenaudojančioms vaisingoms moterims, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tislelizumabu. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (tokius metodus, kuriuos naudojant pastojimo rizika yra mažesnė nei 1 %) gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po tislelizumabo vartojimo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie tislelizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, nėštumo metu vartojamas tislelizumabas gali būti žalingas vaisiui.

Galimo tislelizumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Tačiau graužikų nėštumo modeliuose nustatyta, kad PD-1/PD-L1 signalų perdavimo mechanizmų blokavimas sutrikdo toleravimą vaisiui ir dėl to sukelia dažnesnes vaisiaus žūtis.

Žinoma, kad žmogaus IgG4 (imunoglobulinai) prasiskverbia pro placentos barjerą. Todėl tislelizumabo, kuris yra IgG4 tipo antikūnas, gali patekti iš motinos organizmo į besivystantį vaisių. Moterims reikia nurodyti galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui.

Tislelizumabo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tislelizumabu.

Žindymas

Nežinoma, ar tislelizumabo išsiskiria į motinos pieną. Taip pat nežinomas galimas jo poveikis žindomam naujagimiui / kūdikiui bei pieno gaminimuisi.

Kadangi Tevimbra gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam naujagimiui / kūdikiui, moterims reikia nurodyti nežindyti gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po Tevimbra vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą tislelizumabo poveikį vaisingumui nėra. Tislelizumabo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Remiantis 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta reikšmingo poveikio makakinių šeimos beždžionių patinų ir patelių reprodukcijos organams, kai 13 savaičių kas 2 savaites buvo leidžiamos 3 mg/kg, 10 mg/kg arba 30 mg/kg tislelizumabo dozės (iš viso skirtos 7 dozės) (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tevimbra gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kai kuriems pacientams po tislelizumabo vartojimo buvo nustatyta nuovargio atvejų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tislelizumabo monoterapijos saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais duomenimis, kurie gauti apie 1 952 pacientus, sirgusius įvairiais navikų tipais ir, kuriems buvo skirta po 200 mg tislelizumabo kas 3 savaites. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo anemija (27,7 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (24,7 %), nuovargis (24,6 %) ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (22,0 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$) buvo anemija (4,8 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (3,7 %), pneumonija (3,6 %), hiponatremija (2,9 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (2,8 %), hipertenzija (2,4 %) ir nuovargis (2,1 %). 1,0 % pacientų patyrė mirtinų nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, kurios lėmė pacientų mirtį, buvo pneumonija (0,61 %), pneumonitas (0,10 %), hepatitas (0,10 %), trombocitopenija (0,05 %), dusulys (0,05 %) ir sumažėjęs apetitas (0,05 %). Tarp 1 952 pacientų, 40,7 % jų tislelizumabo vartojo ilgiau kaip 6 mėnesius, o 24,7 % – ilgiau kaip 12 mėnesių.

Tislelizumabo, skiriamo deriniuose su chemoterapija, saugumo duomenys pagrįsti 1 950 pacientų, turinčių įvairių navikų tipų, kurie vartojo 200 mg tislelizumabo kas 3 savaites, išskyrus tyrimą BGB-A317-315, kuriame pacientai taip pat vartojo 400 mg tislelizumabo dozę kas 6 savaites, kaip adjuvantinį gydymą po neoadjuvantinės terapijos ir operacijos. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo neutropenija (71,6 %), anemija (67,2 %), trombocitopenija (48,7 %), pykinimas (43,3 %), nuovargis (40,8 %), apetito sumažėjimas (40,1 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (30,6 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (30,3 %), išbėrimas (21,4 %) ir viduriavimas (20,3 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$) buvo neutropenija (45,2 %), anemija (14,5 %), trombocitopenija (14,1 %), hiponatremija (4,6 %), hipokalemija (4,5 %), nuovargis (4,2 %), pneumonija (4,0 %), limfopenija (3,1 %), išbėrimas (2,9 %), sumažėjęs apetitas (2,6 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (2,2 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (2,1 %). 1,3 % pacientų patyrė mirtį lėmusių nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, kurios lėmė pacientų mirtį, buvo pneumonija (0,50 %), pneumonitas (0,30 %), dispnėja (0,20 %), miokarditas (0,20 %), hepatitas (0,05 %), trombocitopenija (0,05 %), kolitas (0,05 %), hipokalemija (0,05 %) ir miozitas (0,05 %). Iš 1 950 pacientų 56,5 % tislelizumabą vartojo 6 mėnesius arba ilgiau, o 31,9 % – 12 mėnesių arba ilgiau.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Apibendrinti nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių Tevimbra monoterapiją (N = 1 952) ir derinius su chemoterapija (N = 1 950) vartojusiems pacientams, duomenys pateikti 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka. Atitinkamas kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių skiriant Tevimbra monoterapiją (N = 1 952) ir derinius su chemoterapija (N = 1 950)

	Tislelizumabo monoterapija N = 1 952	Tislelizumabas ir chemoterapija N = 1 950
Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija (visų laipsnių)	Dažnio kategorija (visų laipsnių)
Infekcijos ir infestacijos		
Pneumonija ¹	Dažnas*	Labai dažnas*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Anemija ²	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija ³	Labai dažnas*	Labai dažnas*
Neutropenija ⁴	Dažnas	Labai dažnas
Limfopenija ⁵	Dažnas	Labai dažnas
Hemofagocitinė limfohistiozitozė	Dažnis nežinomas	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Sjogreno (Sjögren) sindromas	#	Nedažnas
Endokrininiai sutrikimai		
Hipotirozė ⁶	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertirozė ⁷	Dažnas	Dažnas
Tiroiditas ⁸	Dažnas	Nedažnas
Antinksčių nepakankamumas ⁹	Nedažnas	Nedažnas
Hipofizitas ¹⁰	Nedažnas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hiperglikemija ¹¹	Dažnas	Labai dažnas
Hiponatremija ¹²	Dažnas	Labai dažnas
Hipokalemija ¹³	Dažnas	Labai dažnas*
Cukrinis diabetas ¹⁴	Nedažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas	Retas	Retas
Encefalitas ¹⁵	#	Retas
Sunkioji miastenija	#	Retas
Akių sutrikimai		
Uveitas ¹⁶	Nedažnas	Nedažnas
Širdies sutrikimai		
Miokarditas ¹⁷	Nedažnas	Dažnas*
Perikarditas	Nedažnas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai		
Hipertenzija ¹⁸	Dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kosulys	Labai dažnas	Labai dažnas
Dusulys	Dažnas*	Dažnas*
Pneumonitas ¹⁹	Dažnas*	Dažnas*
Virškinimo trakto sutrikimai		
Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Viduriavimas ²⁰	Labai dažnas	Labai dažnas
Stomatitas ²¹	Dažnas	Dažnas
Pankreatitas ²²	Nedažnas	Dažnas
Kolitas ²³	Nedažnas	Dažnas*
Celiakija	Reti	#
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Hepatitas ²⁴	Dažnas*	Dažnas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ²⁵	Labai dažnas	Labai dažnas
Niežėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Vitiligo liga (baltmė) ²⁶	Nedažnas	Nedažnas
Daugiaformė eritema	Nedažnas	Retas
Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	Retas	#
Toksinė epidermio nekrolizė ²⁷	Dažnis nežinomas*	Dažnis nežinomas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Artralgija	Dažnas	Labai dažnas
Mialgija	Dažnas	Dažnas

Miozitas ²⁸	Nedažnas	Nedažnas*
Artritas ²⁹	Nedažnas	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Nefritas ³⁰	Nedažnas	Nedažnas
Neinfekcinis cistitas ³¹	Retas	#
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis ³²	Labai dažnas	Labai dažnas
Pireksija ³³	Labai dažnas	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas*	Labai dažnas
Tyrimai		
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ³⁴	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Dažnas
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Dažnas	Labai dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Su infuzija susijusios reakcijos ³⁵	Dažnas	Dažnas
¹ Pneumonijos apibrėžimas apima pneumoniją, apatinių kvėpavimo takų bakterinę infekciją, bakterinę pneumoniją, grybelinę pneumoniją, <i>pneumocystis jirovecii</i> sukeltą pneumoniją, bronchopulmonarinę aspergiliozę, <i>candida</i> pneumoniją, mikoplazminę pneumoniją, stafilokokinę pneumoniją ir virusinę pneumoniją. ² Anemijos apibrėžimas apima anemiją ir sumažėjusį hemoglobino kiekį. ³ Trombocitopenijos apibrėžimas apima trombocitopeniją, sumažėjusį trombocitų skaičių ir imuninę trombocitopeniją. ⁴ Neutropenijos apibrėžimas apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių. ⁵ Limfopenijos apibrėžimas apima limfopeniją, sumažėjusį limfocitų skaičių ir sumažėjusį limfocitų procentą. ⁶ Hipotirozės apibrėžimas apima hipotirozę, padidėjusį skydliaukės antikūnų skaičių, imuninį hipotirodizmą, sumažėjusį skydliaukės hormonų skaičių, sumažėjusį laisvojo tiroksino aktyvumą, sumažėjusį laisvojo trijodtironino aktyvumą, sumažėjusį trijodtironino aktyvumą, pirminę hipotirozę, centrinę hipotirozę ir sumažėjusį tiroksino aktyvumą. ⁷ Hipertirozės apibrėžimas apima sumažėjusį tiotropinio hormono aktyvumą kraujyje, hipertirozę, imuninį hipertirodizmą, padidėjusį laisvojo tiroksino aktyvumą, padidėjusį tiroksino aktyvumą, padidėjusį laisvojo trijodtironino aktyvumą ir padidėjusį trijodtironino aktyvumą. ⁸ Tiroidito apibrėžimas apima tiroiditą, autoimuninį tiroiditą, imuninį tiroiditą, beskausmį tiroiditą ir poūmį tiroiditą. ⁹ Antinksčių nepakankamumo apibrėžimas apima Addisono ligą, antinksčių nepakankamumą, gliukokortikoidų trūkumą, imuninį antinksčių nepakankamumą, pirminį inkstų nepakankamumą ir antrinį antinksčių žievės nepakankamumą. ¹⁰ Hipofizito apibrėžimas apima hipofizitą ir hipopituitarizmą. ¹¹ Hiperglikemijos apibrėžimas apima hiperglikemiją ir padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje. ¹² Hiponatremijos apibrėžimas apima hiponatremiją ir sumažėjusį natrio kiekį kraujyje. ¹³ Hipokalemijos apibrėžimas apima hipokalemiją ir sumažėjusį kalio kiekį kraujyje. ¹⁴ Cukrinio diabeto apibrėžimas apima cukrinį diabetą, diabetinę ketoacidozę, diabetinę ketozę, ketoacidozę, 1 tipo cukrinį diabetą ir latentinį autoimuninį suaugusiųjų diabetą. ¹⁵ Encefalito apibrėžimas apima imuninį encefalitą. ¹⁶ Uveito apibrėžimas apima chorioretinitą, iridociklitą, uveitą ir iritą. ¹⁷ Miokardito apibrėžimas apima miokarditą, imuninį miokarditą ir autoimuninį miokarditą. ¹⁸ Hipertenzijos apibrėžimas apima hipertenziją, padidėjusį kraujospūdį ir pirminę hipertenziją. ¹⁹ Pneumonito apibrėžimas apima pneumonitą, imuninę plaučių ligą, intersticinę plaučių ligą ir besiorganizuojančiąją pneumoniją. ²⁰ Viduriavimo apibrėžimas apima viduriavimą ir padažnėjusią žarnų peristaltiką. ²¹ Stomatito apibrėžimas apima stomatitą, burnos išopėjimą, burnos gleivinės eroziją ir aftines opas. ²² Pankreatito apibrėžimas apima padidėjusį amilazės aktyvumą, padidėjusį lipazės aktyvumą, pankreatitą ir ūminį pankreatitą.		

23	Kolito apibrėžimas apima autoimuninį kolitą, kolitą, opinę kolitą ir imuninį enterokolitą.
24	Hepatito apibrėžimas apima hepatitą, vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, hepatotoksiškumą, sutrikusią kepenų funkciją, imuninį hepatitą, kepenų pažeidimą ir autoimuninį hepatitą.
25	Išbėrimo apibrėžimas apima išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, egzemą, eritematozinį išbėrimą, dermatitą, ūminę febrilinę neutrofilinę dermatozę, autoimuninį dermatitą, alerginį dermatitą, eksfoliacinį dermatitą, papulinį išbėrimą, dilgėlinę, eritemą, odos eksfoliaciją, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą, makulinį išbėrimą, psoriazę, pustulinį išbėrimą, akneforminį dermatitą, niežtingą išbėrimą, lichenoidinę keratozę, plaštakų dermatitą, imuninį dermatitą, folikulinį išbėrimą, mazginę eritemą ir pemfigoidą.
26	Vitiligo ligos apibrėžimas apima leukoderminę odos depigmentaciją, odos hipopigmentaciją ir vitiligo ligą (baltmę).
27	Pateikus vaistinį preparatą į rinką.
28	Miozito apibrėžimas apima miozitą, rhabdomiolizę ir imuninį miozitą.
29	Artrito apibrėžimas apima artritą, poliartritą ir imuninį artritą.
30	Nefrito apibrėžimas apima nefritą, židininę segmentinę glomerulosklerozę, membraninį glomerulonefritą, imuninį inkstų sutrikimą, tubulointerstininį nefritą ir imuninį nefritą.
31	Neinfekcinio cistito apibrėžimas apima neinfekcinį cistitą ir imuninės sistemos medijuojamą cistitą. Imuninės sistemos medijuojamo cistito atvejų fiksuota vaistinį preparatą pateikus į rinką.
32	Nuovargio apibrėžimas apima nuovargį, asteniją, negalavimą, fizinės būklės pablogėjimą ir letargiją.
33	Pireksijos apibrėžimas apima pakilusią kūno temperatūrą ir pireksiją.
34	Padidėjusios bilirubino koncentracijos kraujyje apibrėžimas apima padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje, padidėjusią konjuguoto bilirubino koncentraciją kraujyje, padidėjusią nekonjuguoto bilirubino koncentraciją kraujyje ir hiperbilirubinemiją.
35	Su infuzija susijusių reakcijų apibrėžimas apima anafilaksinę reakciją, šaltkrėtį, ragenos edemą, alerginį dermatitą, išbėrimą dėl vaistinių preparatų, padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams, veido edemą, liežuvio tinimą, padidėjusį jautrumą, gerklų obstrukciją, gerklų edemą, lūpų edemą, lūpų tinimą, burnos tinimą, alerginį pruritą, išbėrimą, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, niežtingą išbėrimą, alerginį rinitą, veido tinimą, liežuvio edemą, I tipo padidėjusį jautrumą, urtikariją, su infuzija susijusią reakciją ir su infuzija susijusią padidėjusio jautrumo reakciją.
*	Įskaitant mirtinus atvejus
#	Nepaskelbta šioje sujungtoje aplinkoje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys atspindi informaciją apie reikšmingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą tislelizumabo monoterapijos klinikinių tyrimų metu. Duomenys apie reikšmingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą tislelizumabo skiriant deriniuose su chemoterapija pateikiami tuomet, kai nustatyta kliniškai reikšmingų skirtumų, lyginant su tislelizumabo monoterapija.

Imuninis pneumonitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio pneumonito atvejų pasireiškė 5,1 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (1,3 %), 2-ojo laipsnio (2,1 %), 3-iojo laipsnio (1,3 %), 4-ojo laipsnio (0,3 %) ir 5-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 4,1 mėnesio (svyravo nuo 1,0 dienos iki 55,0 mėnesių), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 2,8 mėnesio (svyravo nuo 7,0 dienų iki 33,7 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 1,8 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 1,9 % pacientų. Pneumonitas išnyko 47,0 % pacientų.

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta krūtinės ląstos spindulinė terapija, pneumonito atvejų pasireiškė dažniau (8,4 %), nei pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikyta krūtinės ląstos spindulinė terapija (3,6 %).

Pneumonitas pasireiškė 11,2 % NSLPV sergančių pacientų, gydytų tislelizumabu kartu su chemoterapija. Pneumonitas pasireiškė 8,3 % NSLPV sergančių pacientų, gydytų tislelizumabo monoterapija.

Imuninis hepatitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio hepatito atvejų pasireiškė 1,2 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %), 2-ojo laipsnio (0,2 %), 3-iojo laipsnio (0,6 %) ir 4-ojo laipsnio (0,3 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 22,0 dienos (svyravo nuo 1,0 dienos iki 4,1 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,1 mėnesio (svyravo nuo 6,0 dienų iki 6,6 mėnesio). Dėl pasireiškusio imuninio hepatito tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,8 % pacientų. Hepatitas išnyko 60,9 % pacientų.

Imuninės nepageidaujamos odos reakcijos

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninių nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškė 12,6 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (7,7 %), 2-ojo laipsnio (3,7 %), 3-iojo laipsnio (1,0 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,5 mėnesio (svyravo nuo 1,0 dienos iki 36,1 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,1 mėnesio (svyravo nuo 1,0 dienos iki 36,7 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 1,3 % pacientų. Nepageidaujamos odos reakcijos išnyko 72,0 % pacientų.

SJS ir TEN atvejai fiksuoti po pateikimo į rinką; kai kurie baigėsi mirtimi (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Imuninis kolitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio kolito atvejų pasireiškė 0,6 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio (0,4 %) ir 3-iojo laipsnio (0,2 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,0 mėnesių (svyravo nuo 6,0 dienų iki 26,5 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 28,0 dienos (svyravo nuo 9,0 dienų iki 26,7 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,4 % pacientų. Kolitas išnyko 81,8 % pacientų.

Imuninis miozitas ar rabdomiolizė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio miozito ar rabdomiolizės atvejų pasireiškė 0,8 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,3 %), 2-ojo laipsnio (0,3 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,5 mėnesio (svyravo nuo 15,0 dienos iki 39,3 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,2 mėnesio (svyravo nuo 5,0 dienos iki 5,2 + mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,2 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,5 % pacientų. Miozitas/rabdomiolizė išnyko 75,0 % pacientų.

Imuninės endokrinopatijos

Skydliaukės sutrikimai

Hipotirozė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipotirozės atvejų pasireiškė 13,8 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (6,4 %), 2-ojo laipsnio (7,3 %), 3-iojo laipsnio (0,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 4,0 mėnesiai (svyravo nuo 1,0 dienos iki 29,9 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 2,1 mėnesio (svyravo nuo 2,0 dienų iki 27,0 mėnesių). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,6 % pacientų. Hipotirozė išnyko 36,4 % pacientų.

Hipertirozė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipertirozės atvejų pasireiškė 5,1 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (4,4 %) ir 2-ojo laipsnio (0,7 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,1 mėnesio (svyravo nuo 6,0 dienų iki 39,4 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,4 mėnesio (svyravo nuo 8,0 dienų iki 22,1+ mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,3% pacientų. Hipertirozė išnyko 77,0 % pacientų.

Tiroiditas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams tiroidito atvejų pasireiškė 1,1 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,5 %) ir 2-ojo laipsnio (0,6 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,0 mėnesio (svyravo nuo 14,0 dienų iki 20,7 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 2,0 mėnesiai (svyravo nuo 20,0 dienų iki 15,3 mėnesio). Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,2 % pacientų. Tiroiditas išnyko 38,1 % pacientų.

Antinksčių nepakankamumas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams antinksčių nepakankamumo atvejų pasireiškė 0,5 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio (0,3 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 10,3 mėnesio (svyravo nuo 1,4 mėnesio iki 16,9 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,9 mėnesio (svyravo nuo 30,0 dienų iki 13,6 mėnesio). Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,4 % pacientų. Antinksčių nepakankamumas išnyko 30,0 % pacientų.

Hipofizitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipofizito atvejų (2-ojo laipsnio) pasireiškė 0,3 % pacientų.

Laiko nuo pirmosios dozės iki pirmojo reiškinio pradžios mediana buvo 9,0 mėnesio (intervalas: nuo 22,0 dienų iki 16,2 mėnesio). Laiko nuo pradžios ir praėjimo mediana buvo 2,3 mėnesio (tik vienas praėjęs reiškinys). Tislelizumabo vartojimo laikinai ir visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas. Hipofizitas praėjo 20,0 % pacientų.

1 tipo cukrinis diabetas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams 1 tipo cukrinio diabeto atvejų pasireiškė 0,6 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %), 2-ojo laipsnio (0,3 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,5 mėnesio (svyravo nuo 1,1 mėnesio iki 36,1 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 22,0 dienos (svyravo nuo 5,0 dienų iki 3,6 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,2 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,2 % pacientų. 1 tipo cukrinis diabetas išnyko 8,3 % pacientų.

Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio nefrito ir sutrikusios inkstų funkcijos atvejų pasireiškė 0,2 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %), 2-ojo laipsnio (0,1 %) ir 3-iojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,5 mėnesio (svyravo nuo 15,0 dienų iki 12,1 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 9,0 dienos (vienoda 2 praėjusiems reiškiniams). Tisledizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tisledizumabo vartojimą nutraukė 0,1 % pacientų. Imuninis nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas išnyko 50,0 % pacientų.

Imuninis miokarditas

Tisledizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio miokardito atvejų pasireiškė 0,8 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,4 %), 2-ojo laipsnio (0,2 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,6 mėnesio (svyravo nuo 14,0 dienų iki 33,6 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,2 mėnesio (svyravo nuo 4,0 dienų iki 15,6 mėnesio). Tisledizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,4 % pacientų, o laikinai tisledizumabo vartojimą nutraukė 0,4 % pacientų. Miokarditas išnyko 60,0 % pacientų.

Miokarditas pasireiškė 1,2 % pacientų, gydytų tisledizumabu kartu su chemoterapija, įskaitant 5 laipsnio (0,2 %) reiškinius.

Imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitorių klasės poveikis

Taikant gydymą kitais imuninės sistemos kontrolės centrų inhibitoriais, gauta pranešimų apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, kurios taip pat gali pasireikšti taikant gydymą tisledizumabu: egzokrininis kasos nepakankamumas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Tisledizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 3,0 % pacientų, įskaitant 3-iojo laipsnio (0,1 %) reiškinius. Tisledizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tisledizumabo vartojimą nutraukė 0,1 % pacientų.

Vaistinių preparatų pateikus į rinką fiksuota anafilaksijos atvejų, įskaitant anafilaksinę reakciją ir anafilaksinį šoką.

Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Tisledizumabo monoterapiją vartojusių pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rezultatai nuo pradinių reikšmių pakito iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinų buvo tokia: 0,1 % nustatyta padidėjusi hemoglobino koncentracija, 4,4 % nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija, 0,9 % nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius, 8,9 % nustatytas sumažėjęs limfocitų skaičius, 0,2 % padidėjęs limfocitų skaičius, 2,1 % nustatytas sumažėjęs neutrofilų skaičius, 1,3 % nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius, 2,6 % nustatytas padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, 0,3 % nustatyta sumažėjusi albumino koncentracija, 2,7 % nustatytas padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, 4,8 % nustatytas padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, 2,8 % nustatyta padidėjusi bilirubino koncentracija, 1,9 % nustatytas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas, 1,2 % nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija, 4,4 % nustatyta padidėjusi gliukozės koncentracija, 0,5 % nustatyta sumažėjusi gliukozės koncentracija, 0,9 % nustatyta padidėjusi kalio koncentracija, 2,9 % nustatyta sumažėjusi kalio koncentracija, 0,1 % nustatyta padidėjusi natrio koncentracija, 6,5 % nustatyta sumažėjusi natrio koncentracija.

Tisledizumabo derinius su chemoterapija vartojusių pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rezultatai nuo pradinių reikšmių pakito iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnio reiškinų buvo tokia: 14,2 % nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija, 23,3 % nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius, 17,9 % nustatytas sumažėjęs limfocitų skaičius, 0,1 % nustatytas padidėjęs limfocitų skaičius, 47,2 % nustatytas sumažėjęs neutrofilų skaičius, 14,1 % nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius, 3,5 % nustatytas padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, 0,5 % nustatyta sumažėjusi albumino koncentracija, 0,8 % nustatytas padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, 3,1 % nustatytas padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, 2,0 % nustatyta padidėjusi bilirubino koncentracija, 2,3 % nustatytas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas, 1,8 % nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija,

0,5 % – sumažėjusi gliukozės koncentracija, 1,2 % – padidėjusi gliukozės koncentracija, 1,3 % nustatyta padidėjusi kalio koncentracija, 7,6 % nustatyta sumažėjusi kalio koncentracija, 0,3 % nustatyta padidėjusi natrio koncentracija, 11,5 % nustatyta sumažėjusi natrio koncentracija.

Imunogeniškumas

Tarp 3 614 pacientų, kuriems buvo ištirti antikūnai prieš vaistinį preparatą (angl. *antidrug antibodies*, ADA), 21,1 % pacientų buvo nustatyta dėl gydymo atsiradusių ADA, o neutralizuojančių antikūnų (NAb) nustatyta 0,9 % pacientų. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad ADA nustatymas buvo statistiškai reikšmingas kovariantinis veiksnys vaistinio preparato klirensui; tačiau dėl gydymo atsiradusių ADA prieš tislelizumabą nustatymas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos farmakokinetikai ar veiksmingumui.

Tarp pacientų, vartojusių 200 mg kas 3 savaites monoterapiją arba kartu su chemoterapija (įskaitant adjuvantinę 400 mg kas 6 savaites dozę esant operuotinam NSLPV), kuriems buvo ištirti ADA, ADA teigiamoje populiacijoje, palyginti su ADA neigiama populiacija, buvo pastebėtas toks nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnis: ≥ 3 laipsnio NR 52,5 %, palyginti su 42,1 %, sunkūs nepageidaujami reiškiniai (SNR) 39,0 %, palyginti su 31,8 %, NR, dėl kurių gydymas tislelizumabu buvo nutrauktas 12,3 %, palyginti su 11,4 %: (monoterapijos); ≥ 3 laipsnio NR – 80,0 % ir 78,6 %, SNR – 43,3 % ir 41,0 %, NR, dėl kurių teko nutraukti gydymą tislelizumabu – 13,6 % ir 13,5 % (derinio terapijos).

Pacientų, kuriems buvo nustatyta dėl gydymo atsiradusių ADA, sveikatos ir ligos charakteristikos tyrimo pradžioje buvo prastesnės, o tai gali įtakoti saugumo duomenų aiškinimą. Turimi duomenys neleidžia daryti tvirtų išvadų apie galimas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą.

Senyviems pacientams

Skiriant tislelizumabo monoterapiją arba kartu su chemoterapija, saugumo savybių skirtumų tarp < 65 metų pacientų ir 65-74 metų pacientų nepastebėta. Duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams surinkta pernelyg mažai, kad būtų galima daryti išvadas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie tislelizumabo perdozavimą nėra. Perdozavimo atveju pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei nedelsiant turėtų būti pradėtas reikiamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaistinio preparato junginiai, ATC kodas – L01FF09

Veikimo mechanizmas

Tislelizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G4 (IgG4) klasės monokloninis antikūnas, veikiantis PD-1 ir besijungiantis prie ekstraląstelinio žmogaus PD-1 domeno. *In vitro* atliktų ląstelių kultūrų tyrimų duomenimis, vaistinis preparatas visiškai blokuoja prisijungimą tiek prie PD-L1, tiek prie PD-L2, išjungia PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą bei didina funkcinį T ląstelių aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remiantis tislelizumabo veiksmingumą ir saugumą apibūdinančių ekspozicijos ir atsako sąryšių modeliavimu ir imitavimu, nėra nustatyta kliniškai reikšmingų veiksmingumo arba saugumo skirtumų tarp 200 mg dozių kas 3 savaites ir 400 mg dozių kas 6 savaites.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis rezekuotino NSLPV gydymas: BGB-A317-315

BGB-A317-315 buvo 3 fazės atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, dvigubai koduotas tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti neoadjuvantinio tislelizumabo ir dvikomponentės platinos pagrindo chemoterapijos, po kurių buvo skiriamas adjuvantinis tislelizumabas -palyginti su neoadjuvantinio placebo ir dvikomponentės platinos pagrindo chemoterapija, po kurių buvo skiriamas adjuvantinis placebo, veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems rezekuotinu II arba IIIA stadijos NSLPV.

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtintas II arba IIIA stadijos (pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto [angl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC] 8-osios versijos klasifikaciją) NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 arba 1, kurie neturėjo žinomų EGFR mutacijų arba ALK geno translokacijų ir kurie buvo patvirtinti kaip tinkami R0 rezekcijai visiško išgydymo tikslu. Pacientai, sergantys IIIB stadijos liga, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Toliau pateikti atrankos kriterijai apibrėžia pacientus, kuriems yra didelė recidyvo rizika, kurie įtraukiami pagrindžiant terapinę indikaciją ir kurie atspindi II-IIIa stadijų vėžiu (pagal 8-ojo leidimo AJCC stadijų sistemos klasifikaciją) sergančių pacientų populiaciją:

- naviko dydis >4 cm arba bet kokio dydžio navikai, kurį lydi N1 arba N2 būklė;
- krūtinės ląstos struktūras infiltruojantys navikai (tiesiogiai infiltruojantys visceralinę pleurą, pasieninę pleurą, krūtinės ląstos sieną, pagrindinius bronchus, diafragmos nervą, tarpuplaučio pleurą, pasieninį perikardą);
- >4 cm dydžio navikai, sukeliantys obstrukcinę atelektazę, kuri išplinta į plaučio šaknį, apima dalį ar visus plaučius arba pagrindinį bronchą, nepriklausomai nuo atstumo iki trachėjos keteros, arba įsiskverbia į visceralinę pleurą (PL1 arba PL2) N0 stadijoje;
- navikai su atskiru (-ais) pirminiu (-iais) plaučių vėžio mazgu (-ais) toje pat plaučio skiltyje.

Iš viso 453 pacientai buvo randomizuoti (1:1) vartoti:

- Tislelizumabo grupė: 200 mg neoadjuvantinio tislelizumabo 1 dieną su 75 mg/m² cisplatinos arba AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ir 500 mg/m² pemetreksedo arba 175 mg/m² paklitakselio 1 dieną per kiekvieną 21 dienos ciklą 3–4 ciklus. Po operacijos kas 6 savaites buvo skiriama 400 mg adjuvantinio tislelizumabo iki 8 ciklų.
- Placebo grupė: neoadjuvantinis placebo 1 dieną su 75 mg/m² cisplatinos arba AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ir 500 mg/m² pemetreksedo arba 175 mg/m² paklitakselio 1 dieną per kiekvieną 21 dienos ciklą 3–4 ciklus. Po operacijos kas 6 savaites buvo skiriama placebo iki 8 ciklų.

Pacientams, kuriems buvo nustatyta neplokščialąstelinio naviko histologinė sandara, buvo skiriamas pemetreksedas, o pacientams, kuriems buvo nustatyta plokščialąstelinio naviko histologinė sandara, buvo skiriamas paklitakselis, o dėl cisplatinos ar karboplatinos skyrimo visiems pacientams sprendė tyrėjai. Jei buvo indikuotina, pacientams prieš adjuvantinį tislelizumabą arba placebo taikyta pooperacinė adjuvantinė spindulinė terapija. Tislelizumabo ir chemoterapijos skyrimas buvo tęsiamas iki gydymo pabaigos, ligos progresavimo, nepriimtinių NR, mirties arba paciento ir (arba) tyrėjo sprendimo nutraukti tyrimo gydymą.

Dvigubos pirminės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be reiškinių (IBR), vertinamas koduota nepriklausoma centrine peržiūra (angl. *blinded independent central review*, BICR), ir didžiojo patologijos atsako (DPA) dažnis, vertinamas koduota nepriklausoma patologijos peržiūra (angl.

blinded independent pathology review, BIPR). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė patologijos visiško atsako (pVA) dažnį, vertinamą BIPR, ir bendrą išgyvenamumą (BI).

Demografiniai duomenys ir pradinės ypatybės buvo iš esmės subalansuotos tarp 2 gydymo grupių. Visų 453 randomizuotų pacientų pradinės ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana – 62 metai (nuo 30 iki 80 metų); 40 % pacientų buvo ≥ 65 metų; 3,3 % buvo ≥ 75 metų; 90,5 % buvo vyrai; visi buvo azijiečiai (visi įtraukti Kinijoje); 65,3 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų; 84,5 % buvo dabartiniai arba buvę rūkoriai; 78,1 % nustatyta plokščialąstelinio naviko histologinė sandara; 58,5 % sirgo IIIA stadijos liga ir 57,8 % PD-L1 ekspresija buvo ≥ 1 %.

84,1 % pacientų iš tislelizumabo ir platinos turinčios chemoterapijos derinio grupės buvo atlikta radikali chirurginė operacija, palyginti su 76,2 % pacientų iš platinos turinčios chemoterapijos grupės.

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą DPA, IBR, pVA ir BI pagerėjimą pacientams, randomizuotiems į tislelizumabo grupę, palyginti su placebo grupės pacientais.

IBR tarpinės analizės duomenimis (duomenų rinkimo pabaigos data – 2023 m. rugpjūčio 21 d.) IBR RS buvo 0,56 (95 % PI: 0,40, 0,79; vienpusė p vertė – 0,0003), o pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana tislelizumabo grupėje buvo 24,6 mėnesio, o placebo grupėje – 22,7 mėnesio.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 3 lentelėje, 1 paveiksle ir 2 paveiksle.

Galutinės analizės duomenimis (duomenų rinkimo pabaigos data – 2025 m. kovo 7 d.) pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana tislelizumabo grupėje buvo 43,3 mėnesio (95 % PI: 41,2, 44,6), o placebo grupėje – 41,6 mėnesio (95 % PI: 39,9, 43,8).

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai tyrime BGB-A317-315¹

	Tislelizumabo grupė (N = 226)	Placebo grupė (N = 227)
Išgyvenamumas be reiškinių		
Reiškiniai, n (%)	72 (31,9)	98 (43.2)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (50,3, NĮ)	30.6 (16.6, 45.3)
RS (95 % PI) ^a	0,58 (0,43, 0,79)	
Didysis patologijos atsakas		
n (%)	127 (56,2)	34 (15)
95 % PI ^c	(49,5, 62,8)	(10.6, 20.3)
Skirtumas, % (95 % PI) ^d	41,1 (33,2, 49,1)	
p vertė ^e	<0,0001	
Bendras išgyvenamumas		
Mirtys, n (%)	52 (23,0)	70 (30.8)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (NĮ, NĮ)	NP (NĮ, NĮ)
RS (95 % PI) ^a	0,65 (0,45, 0,93)	
p vertė ^b	0,0093	

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; NĮ – neįvertinamas; NP – nepasiektas

Pacientai, kuriems nebuvo atlikta operacija ir kurie neturėjo patologijos rezultatų, buvo laikomi nepasiekusiais atsako.

¹ Iš anksto numatyta galutinė DPA analizė buvo pagrįsta duomenimis, kurių rinkimo pabaigos data yra 2023 m. vasario 20 d., o iš anksto numatyta galutinė IBR ir BI analizė buvo pagrįsta duomenimis, kurių rinkimo pabaigos data yra 2025 m. kovo 7 d.

^a Rizikos santykis ir 95 % PI buvo apskaičiuoti naudojant stratifikuotą Cox regresijos modelį, stratifikuotą pagal histologiją, ligos stadiją ir PD-L1 ekspresiją iš interaktyviojo atsako technologijos (angl. *interactive response technology*, IRT).

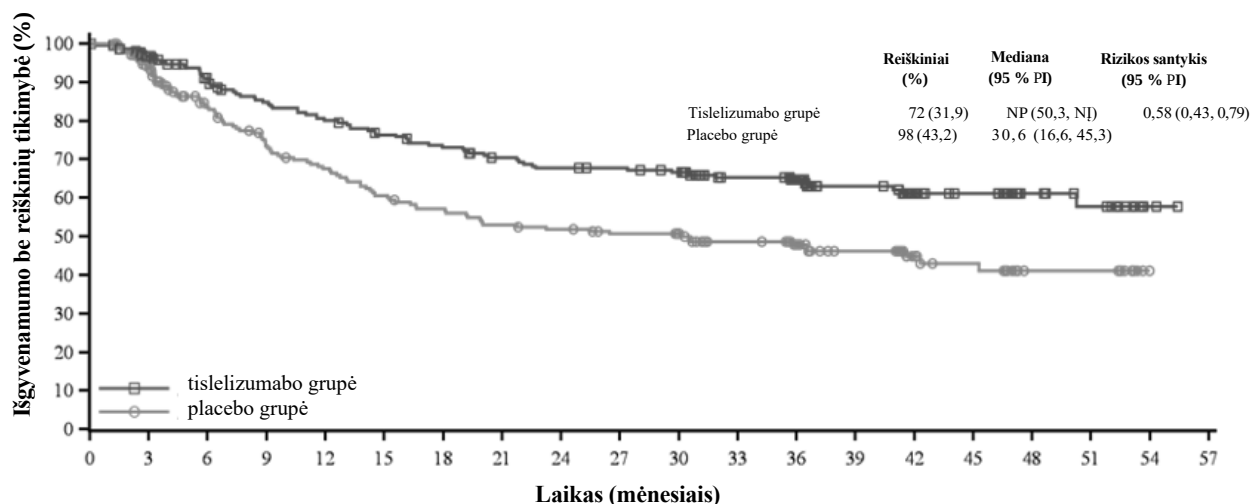
^b p vertė buvo apskaičiuota naudojant *log-rank* testą, stratifikuotą pagal histologiją, ligos stadiją ir PD-L1 ekspresiją iš IRT.

^c 95 % PI apskaičiuotas naudojant *Clopper-Pearson* metodą.

^d *Mantel-Haenszel* bendras rizikos skirtumas buvo įvertintas kartu su jo 95 % PI, sudarytu pagal normaliąją aproksimaciją, ir *Sato* dispersijos įvertinimu, stratifikuotu pagal histologiją, ligos stadiją ir PD-L1 ekspresiją iš IRT.

^e p vertė buvo gauta naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* metodą, stratifikuotą pagal histologiją, ligos stadiją ir PD-L1 ekspresiją iš IRT.

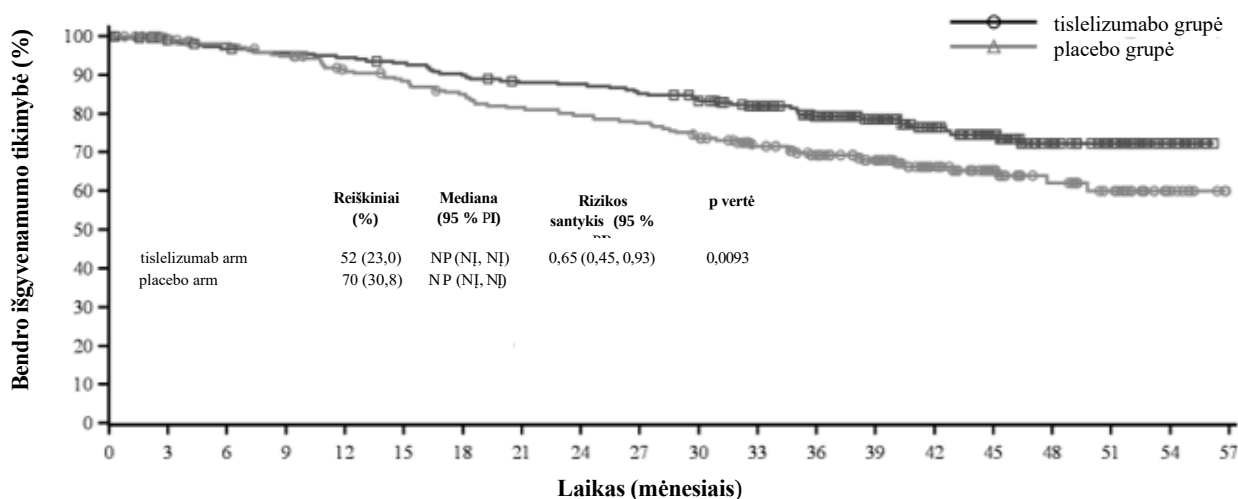
1 paveikslas. Kaplan-Meier grafikas – išgyvenamumas be reiškinų tyrime BGB-A317-315



Asmenų, kurie patiria riziką, skaičius

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

2 paveikslas. Kaplan-Meier grafikas – bendras išgyvenamumas tyrime BGB-A317-315



Asmenų, kurie patiria riziką, skaičius

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

Tyrimo BGB-A317-315 buvo atlikta pogrupių analizė su pacientais, kurių PD-L1 ≥ 1 % (tislelizumabo grupė [n = 130; 58 %] plg. su placebo grupe [n = 132; 58<]) ir kurių PD-L1 <1 % (neįtraukiant neįvertinamų / neapibrėžtų atvejų) (tislelizumabo grupė [n = 89; 39 %] plg. su placebo grupe [n = 84; 37 %]). Pacientų, kurių PD-L1 ≥ 1 %, IBR RS buvo 0,53 (95 % PI: 0,35, 0,79), o pacientų, kurių

PD-L1 <1 %, – 0,70 (95 % PI: 0,43, 1,14). Pacientų, kurių PD-L1 ≥1 %, BI RS buvo 0,61 (95 % PI: 0,38, 0,98), o pacientų, kurių PD-L1 <1 %, – 0,91 (95 % PI: 0,50, 1,64).

Pirmos eilės neplokščialąstelinio NSLPV gydymas: BGB-A317-304

BGB-A317-304 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinio su platinos vaistiniais preparatais ir pemetreksedu veiksmingumą bei saugumą, lyginant su vien platinos vaistinių preparatų ir pemetreksedo poveikiu, jų skiriant pirmos eilės gydymui vietiškai išplitusiu neplokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir kuriems neketinta atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba sirgusiems metastazavusiu neplokščialąstelinio NSLPV.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose, nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, jautrios registruotam tiksliniam gydymui inhibitoriais, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 334 pacientai, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo derinyje su 500 mg/m² pemetreksedo ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ar 75 mg/m² cisplatinos (T + PP grupė, N = 223) arba 500 mg/m² pemetreksedo ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ar 75 mg/m² cisplatinos (PP grupė, N = 111). Platinos vaistinio preparato (cisplatinos ar karboplatinos) pasirinkimą lėmė tyrėjo sprendimas.

Gydymas buvo skiriamas 3 savaitių trukmės ciklais. Paskyrus 4, 5 ar 6 ciklus chemoterapijos arba tislelizumabo derinio su chemoterapija, tyrėjo sprendimu, T + PP grupės pacientams toliau buvo skiriama 200 mg tislelizumabo derinyje su 500 mg/m² pemetreksedo 3 savaitių trukmės ciklais iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireišimo; PP pacientams toliau buvo skiriama vien 500 mg/m² pemetreksedo iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireišimo, o vėliau tiems pacientams, kuriems Nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) patvirtino ligos progresavimą, buvo suteikiama galimybė pereiti į kitą grupę ir vartoti tislelizumabo monoterapiją 3 savaitių trukmės ciklais.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) (< 1 %, 1–49 % arba ≥ 50 %) ir ligos stadiją (IIIB arba IV), klasifikuojamą pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 7-osios versijos vėžio stadijų nustatymo vadovą. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana PD-L1 (SP263)* tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, tuomet kas 9 savaites kitus 6 mėnesius, o vėliau kas 12 savaitių.

Pradinės tyrimo BGB-A317-304 pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 25 iki 75 metų), 29 % buvo 65 metų ar vyresni; 74 % buvo vyrai; 100 % buvo azijiečiai (visi iš Kinijos); 23,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 76,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 18,3 % liga buvo IIIB stadijos; 26,6 % ALK mutacijų rezultatai buvo nežinomi, o 73,4 % ALK mutacijų nebuvo nustatyta; 36,2 % anksčiau niekada nerūkė; 5,4 % nustatyta metastazių galvos smegenyse. Tiriamųjų pogrupių sudėtis buvo panaši pagal amžių, lytį, ECOG funkcinę būklę, ligos stadiją, ankstesnį rūkymą, PD-L1TK įvertį ir anksčiau skirtą gydymą nuo vėžio.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas NPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ketintų gydyti pacientų populiacijoje (angl. *intent-to-treat, ITT*). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NPK ir tyrėjo įvertinti bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Tarpinės duomenų analizės duomenimis, tyrimo metu buvo pasiekta pirminė vertinamoji baigtis (duomenų analizės data 2020 m. sausio 23 d.), rodanti statistškai reikšmingą IBLP rodmenų pagerėjimą T + PP grupėje, lyginant su PP grupe. Stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,65 (95 % PI:

0,47; 0,91; $p = 0,0054$), kai IBLP mediana buvo 9,7 mėnesio T + PP grupėje ir 7,6 mėnesio PP grupėje. Pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana T+PP grupėje buvo 9,9 mėnesio, o PP grupėje – 9,7 mėnesio.

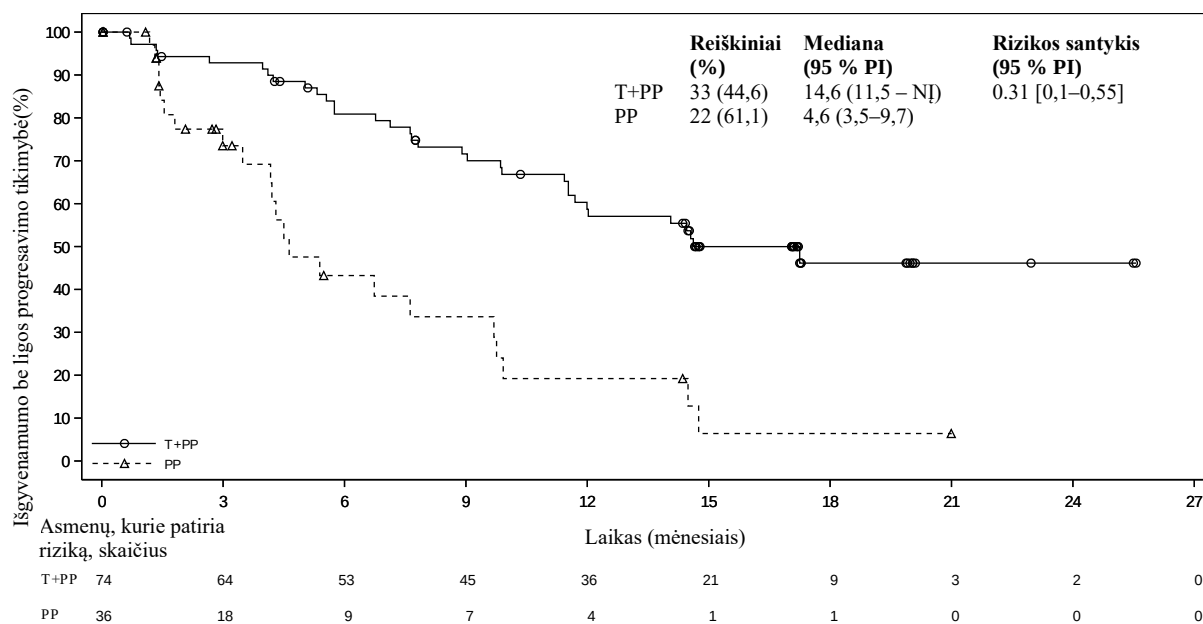
Galutinės duomenų analizės veiksmingumo rezultatai (duomenų analizės data 2020 m. spalio 26 d.) atitiko tarpinės analizės rezultatus. Atliekant galutinę analizę, pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana T+PP grupėje buvo 18,4 mėnesio, o PP grupėje – 18,0 mėnesių.

Iš 334 tyrime BGB-A317-304 dalyvavusių pacientų, 110 (33 %) pacientų naviko ląstelių PD-L1 ekspresija buvo ≥ 50 %. Iš jų 74 pacientai buvo iš tislelizumabo su chemoterapija grupės, o 36 pacientai – iš placebo su chemoterapija grupės. Pacientų su naviko ląstelių PD-L1 ekspresija ≥ 50 % veiksmingumo rezultatai iš galutinės analizės pateikti atitinkamai 4 lentelėje ir *Kaplan-Meier* kreivės IBLP ir BI pateikti atitinkamai 3 bei 4 paveiksluose.

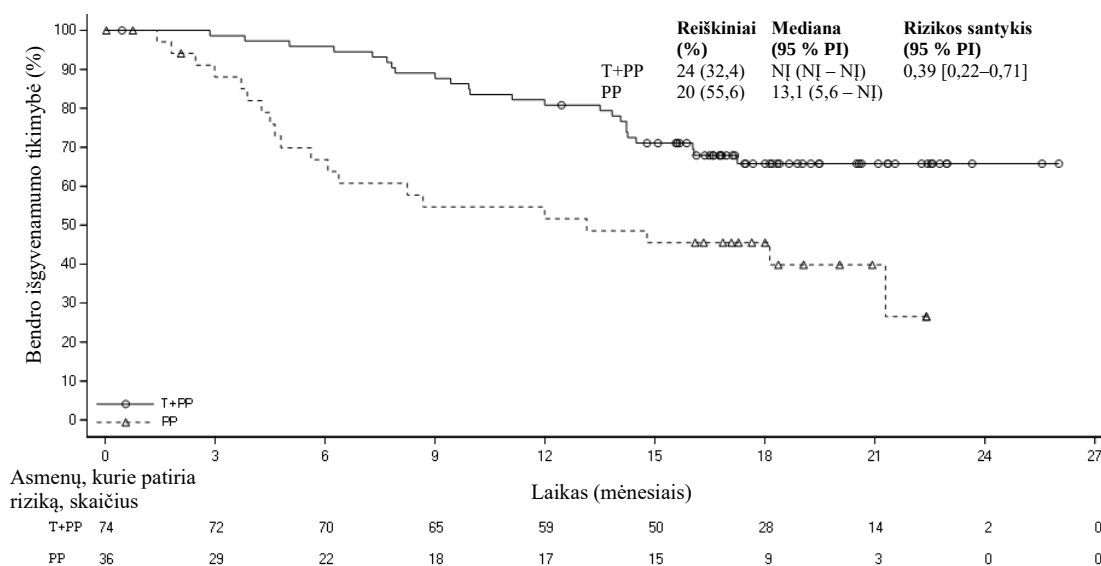
4 lentelė. Pacientų su naviko ląstelių PD-L1 ekspresija ≥ 50 % veiksmingumo duomenų rezultatai BGB-A317-304 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	Tislelizumabas + pemetreksedas + platinos vaistiniai preparatai (n = 74)	Pemetreksedas + platinos vaistiniai preparatai (n = 36)
IBLP		
Atvejų skaičius, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	14,6 (11,5; NĮ)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifikuotas rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,31 (0,18; 0,55)	
BI		
Mirčių skaičius, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (NĮ; NĮ)	13,1 (5,6; NĮ)
Stratifikuotas rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Geriausias bendrasis atsakas, n (%) ^b		
OAD ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % PI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
AT ^b		
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (13,2; NĮ)	8,5 (3,3; NĮ)
IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; BI – bendras išgyvenamumas OAD – objektyvaus atsako dažnis; AT – atsako trukmė; NĮ – neįvertinamas. Medianos buvo apskaičiuotos <i>Kaplan-Meier</i> metodu, o 95 % PI apskaičiuotas naudojant <i>Brookmeyer</i> ir <i>Crowley</i> metodą.		
^a Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuotą <i>Cox</i> modelį, kai pemetreksedo + platinos vaistinių preparatų grupė buvo palyginamoji grupė ir stratifikuota pagal ligos stadiją (IIIB ir IV).		
^b IBLP buvo grindžiamas pagal NPK įvertinimą, o OAD / AT – NPK patvirtintu atsaku.		
^c 95 % PI apskaičiuotas naudojant <i>Clopper-Pearson</i> metoda.		

3 paveikslas. Kaplan-Meier grafikas – tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1 ≥ 50 % IBLP grafikas



4 paveikslas. Kaplan-Meier grafikas – tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1 ≥ 50 % BI grafikas



Pirmos eilės plokščialąstelinio NSLPV gydymas: BGB-A317-307

BGB-A317-307 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinių su paklitakseliu ir karboplatina arba su nabpaklitakseliu ir karboplatina veiksmingumą bei saugumą, lyginant su vien paklitakselio ir karboplatinės poveikiu, jų skiriant pirmos eilės gydymui vietiškai išplitusiu plokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir kuriems neketinta atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistinėmis preparatais, arba sirgusiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV.

I šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose, nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, jautrios registruotam tiksliniam gydymui inhibitoriais, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukta iš viso 360 pacientų, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo derinyje su 175 mg/m² paklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos (T + PC grupė, N = 120), arba 200 mg tislelizumabo derinyje su 100 mg/m² nabpaklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos (T + nPC grupė, N = 119), arba 175 mg/m² paklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos (PC grupė, N = 121).

Gydymas buvo skiriamas 3 savaitių trukmės ciklais, kol tyrėjo sprendimu pacientui buvo skirti 4–6 ciklai chemoterapijos arba tislelizumabo derinio su chemoterapija. T + nPC ir T + PC grupių pacientams tislelizumabo buvo skiriama iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. PC grupės pacientams, kuriems buvo nustatytas ligos progresavimas, buvo suteikiama galimybė pereiti į kitą grupę ir vartoti tislelizumabo monoterapiją 3 savaitių trukmės ciklais.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) (< 1 %, 1–49 % arba ≥ 50 %) ir naviko stadiją (IIIB arba IV), klasifikuojamą pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 7-osios versijos vėžio stadijų nustatymo vadovą. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana PD-L1 (SP263)* tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, tuomet kas 9 savaites iki pirmųjų tyrimo metų pabaigos, o vėliau kas 12 savaitių iki ligos progresavimo.

Pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 62,0 metų (svyravo nuo 34 iki 74 metų), 35,3 % buvo 65 metų ar vyresni; 91,7 % buvo vyrai; 100 % buvo azijiečiai (visi iš Kinijos); 23,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 76,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 33,9 % diagnozuota IIIB stadijos liga, o 66,1 % buvo IV stadijos liga jau tyrimo pradžioje; 16,4 % anksčiau niekada nerūkė; 38,3 % PD-L1 ekspresijos NL įvertinimas buvo < 1 %, 25,3 % PD-L1 NL įvertinimas buvo nuo ≥ 1 % iki ≤ 49 %, o 34,7 % PD-L1 NL įvertinimas buvo ≥ 50 %. Tiriamųjų pogrupių sudėtis buvo panaši pagal amžių, lytį, ECOG funkcinę būklę, ligos stadiją, ankstesnę rūkymą, PD-L1 ekspresiją ir anksčiau skirtą gydymą nuo vėžio.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas NPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ITT populiacijoje ir analizuotas paeiliui T + PC grupėje, lyginant su PC grupe, bei T + nPC grupėje, lyginant su PC grupe. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NPK ir tyrėjo įvertinti bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Tarpinės duomenų analizės duomenimis, tyrimo metu buvo pasiekta pirminė vertinamoji baigtis (duomenų analizės data 2019 m. gruodžio 6 d.), rodanti statistiškai reikšmingą IBLP rodmenų pagerėjimą tislelizumabo derinio su paklitakseliu ir karboplatina grupėje (T + PC grupėje) bei tislelizumabo derinio su nabpaklitakseliu ir karboplatina grupėje (T + nPC grupėje), lyginant su vartojusiais vien paklitakselio ir karboplatinos (PC grupe). Stratifikuotas RS (T+PK grupė ir PK grupė) buvo 0,48 (95 % PI: 0,34; 0,69; $p < 0,0001$). Stratifikuotas RS (T+nPK grupė ir PK grupė) buvo 0,45 (95 % PI: 0,32; 0,64; $p < 0,0001$). IBLP mediana T+PK grupėje buvo 7,6 mėnesio, T+nPK grupėje – 7,6 mėnesio, o PK grupėje – 5,4 mėnesio. Pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana T+PK grupėje buvo 8,8 mėnesio, T+nPK grupėje – 8,8 mėnesio, o PK grupėje – 8 mėnesiai.

Galutinė duomenų analizė (duomenų analizės data 2020 m. rugsėjo 30 d.) parodė tarpinę analizę atitinkančius rezultatus. Atliekant galutinę analizę, pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota BI stebėjimo trukmės mediana T+PK grupėje buvo 18,8 mėnesio, T+nPK grupėje – 18,9 mėnesio, o PK grupėje – 18,1 mėnesio.

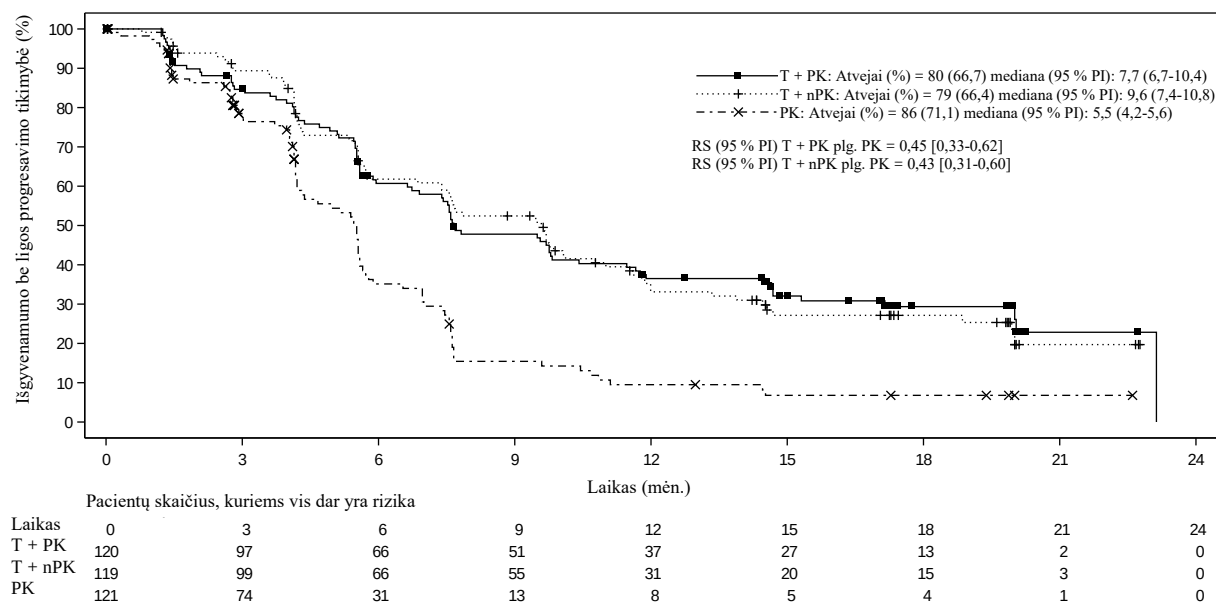
Galutinės veiksmingumo duomenų analizės rezultatai nurodyti 5 lentelėje, 5 paveiksle ir 6 paveiksle.

5 lentelė. Veiksmingumo duomenų rezultatai BGB-A317-307 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	Tislezumabas + paklitakselis + karboplatina (N = 120)	Tislezumabas + nabpaklitakselis + karboplatina (N = 119)	Paklitakselis + karboplatina (N = 121)
IBLP			
Atvejų skaičius, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifikuotas rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
BI			
Mirčių skaičius, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	22,8 (19,1; NĮ)	NĮ (18,6; NĮ)	20,2 (16,0; NĮ)
Stratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,752 (0,50; 1,12)	-
OAD^b			
OAD, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % PI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
AT^b			
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; BI – bendras išgyvenamumas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; AT – atsako trukmė; NĮ – neįvertinamas.			
^a Stratifikuota naudojant stratifikavimo veiksnus: ligos stadiją (IIIB arba IV) ir PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (≥ 50 % NL, 1–49 % NL arba < 1 % NL).			
^b IBLP buvo grindžiamas pagal NPK įvertinimą, o OAD / AT – NPK patvirtintu atsaku.			

5 pav. NPK įvertinto IBLP rodmens Kaplan-Meier kreivė BGB-A317-307 tyrimo duomenimis

T + PC grupė, lyginant su T + nPC grupe ir lyginant su PC grupe

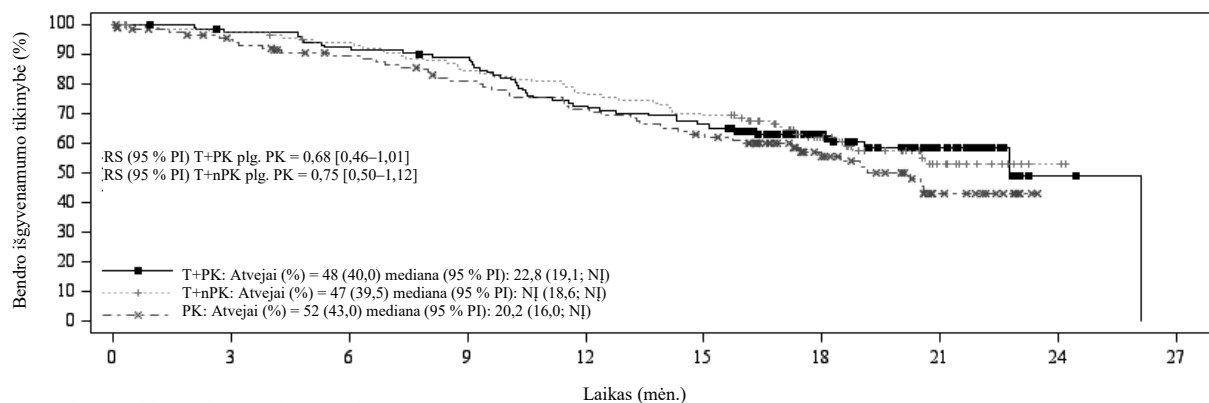


PI – pasikliautinis intervalas; T+PK – tislezumabas + paklitakselis + karboplatina;

T + nPC – tislezumabas + nabpaklitakselis + karboplatina; PC – paklitakselis + karboplatina.

6 paveikslas. Kaplan-Meier BI grafikas tyrime BGB-A317-307

T+PK grupė, T+nPK grupės ir PK grupė



Pacientų skaičius, kuriems vis dar yra rizika										
Laikas	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
T + PK	120	115	109	104	85	78	46	17	2	0
T + nPK	119	113	107	96	88	79	46	20	2	0
PK	121	108	96	85	75	65	35	13	0	0

PI – pasikliautinis intervalas; T+PK – tislelizumabas + paklitakselis + karboplatina; T+nPK – tislelizumabas + nabpaklitakselis + karboplatina; PK – paklitakselis + karboplatina; NĮ – neįmanoma įvertinti.

Pogrūpių analizės parodė panašų teigiamą gydymo poveikį IBLP rodmeniui, vertinant visuose pagrindiniuose pogrūpiuose, sudarytuose pagal demografinius ir prognostinius rodmenis, įskaitant PD-L1 ekspresiją <1 %, nuo 1 % iki 49 % ir ≥50 %, ir IIIB arba IV ligos stadijas:

- T+PK, BI IBLP 0,57 (95 % PI, RS = 0,34; 0,94), kai PD-L1 <1 %; 0,40 (95 % PI, RS = 0,21; 0,76), kai 1–49 %, ir 0,44 (95 % PI, RS = 0,26; 0,75), kai ≥50 %
- T+nPK, BI IBLP 0,65 (95 % PI, RS = 0,40; 1,06), kai PD-L1 <1 %; 0,40 (95 % PI, RS = 0,22; 0,74), kai 1–49 %, ir 0,33 (95 % PI, RS = 0,18; 0,59), kai ≥50 %

Ankstesnis NSLPV gydymas: BGB-A317-303

BGB-A317-303 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinio su docetakseliu veiksmingumą bei saugumą vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (plokščialąstelinio ar neplokščialąstelinio) sirgusiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos progresavimas po anksčiau skirto gydymo su platinos vaistais preparatais.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, anksčiau buvo skirtas gydymas PD-(L)1 inhibitoriumi ar CTLA-4 inhibitoriumi, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 805 pacientai, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo į veną kas 3 savaites (N = 535) arba 75 mg/m² docetakselio į veną kas 3 savaites (N = 270). Randomizacija buvo stratifikuojama pagal histologinio tyrimo duomenis (plokščialąstelinis vėžys arba neplokščialąstelinis vėžys), gydymo eilę (antroji arba trečioji) bei PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) (≥ 25 % arba < 25 %). Docetakselio ir tislelizumabo buvo skiriama iki ligos progresavimo, įvertinto tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus, arba nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant Ventana PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 9 savaites 52 savaites po atsitiktinės atrankos, o vėliau kas 12 savaičių. Išgyvenamumo duomenys buvo vertinami kas 3 mėnesius nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pabaigos.

Pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 28 iki 88 metų), 32,4 % buvo 65 metų ar vyresni, 3,2 % buvo 75 metų ar vyresni; 77,3 % buvo vyrai; 17,0 % buvo europidai, o 79,9 % azijiečiai; 20,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 79,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 85,5 % nustatyta metastazavusi liga; 30,3 % anksčiau niekada nerūkė; 46,0 % nustatytas plokščialąstelinis vėžys, o 54,0 % neplokščialąstelinio vėžio histologiniai duomenys; 65,8 % nustatytas nemutavęs rodmuo, o 34 % EGFR mutacijų rezultatai buvo nežinomi; 46,1 % nustatytas nemutavęs rodmuo, o 53,9 % ALK mutacijų rezultatai buvo nežinomi; 7,1 % pacientų anksčiau buvo gydyti dėl metastazių galvos smegenyse.

57,0 % pacientų PD-L1 NL įvertinimas buvo < 25 %, o 42,5 % PD-L1 NL įvertinimas buvo ≥ 25 %. Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas su platinos vaistinių preparatų deriniais: 84,7 % pacientų anksčiau buvo skirtas vienos eilės gydymas, o 15,3 % pacientų anksčiau buvo skirtos dvi gydymo eilės.

Dvilypės pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ITT populiacijoje bei PD-L1 TK vertinimo rodmenys ≥ 25 % analizės rinkiniuose. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertinti IBLP, OAD ir AT rodmenys.

BGB-A317-303 tyrimo metu buvo pasiektos dvilypės pirminės vertinamosios baigtys, t. y. BI ITT populiacijoje bei PD-L1 vertinimo rodmenys ≥ 25 % analizės rinkiniuose. Iš anksto numatytos tarpinės analizės duomenimis (duomenų analizės data 2020 m. rugpjūčio 10 d.), nustatytas statistiškai patikimas BI rodmenys pagerėjimas ITT populiacijoje. Rezultatai rodo geresnį tislelizumabo grupės rezultatą (RS = 0,64; 95 % PI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). BI rodmenys mediana tislelizumabo grupėje buvo 17,2 mėnesio, o docetakselio grupėje – 11,9 mėnesio. Pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota stebėjimo trukmės mediana tislelizumabo grupėje buvo 19,5 mėnesio, o docetakselio grupėje – 17,0 mėnesių. Galutinės analizės duomenimis (duomenų rinkimo pabaigos data 2021-07-15), PD-L1 ≥ 25 % analizė parodė statistiškai reikšmingą BI padidėjimą, kai geresni rezultatai buvo tislelizumabo grupėje (stratifikuotas RS = 0,53; 95 % PI: 0,41; 0,70; $p < 0,0001$): BI mediana 19,3 mėnesio tislelizumabo grupėje ir 11,5 mėnesio docetakselio grupėje. Atliekant galutinę analizę, pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota stebėjimo trukmės mediana tislelizumabo grupėje buvo 31,1 mėnesio, o docetakselio grupėje – 27,9 mėnesių.

Galutinė duomenų analizė (duomenų analizės data 2021 m. liepos 15 d.) parodė panašius veiksmingumo rezultatus ITT populiacijoje, kaip ir tarpinės analizės duomenys.

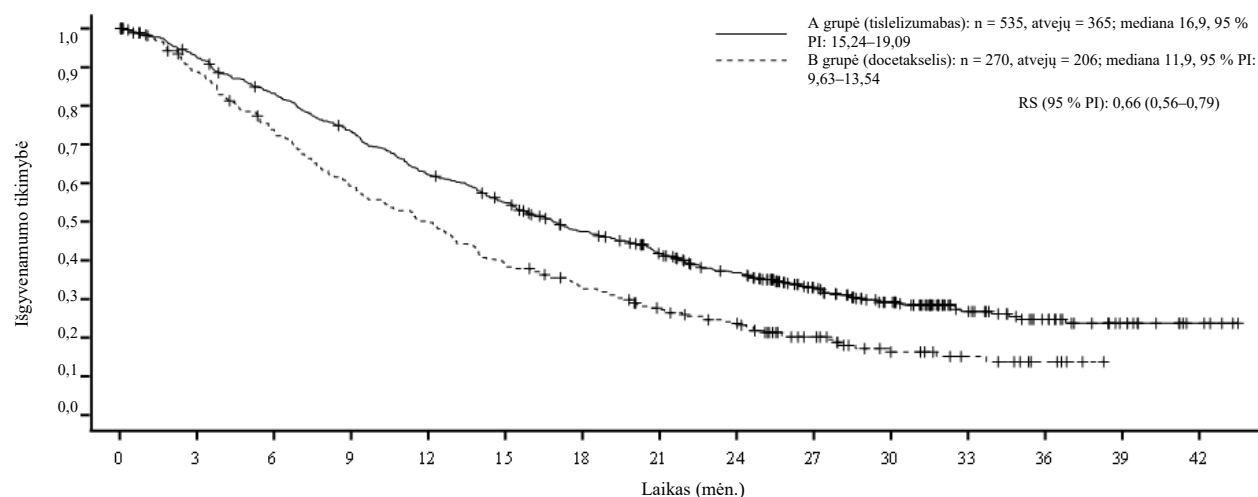
6 lentelėje ir 7 pav. apibendrinti BGB-A317-303 tyrimo galutinės veiksmingumo analizės rezultatai (ITT populiacijoje).

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai BGB-A317-303 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	Tislelizumabas (N = 535)	Docetakselis (N = 270)
BI		
Mirčių skaičius, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Rizikos santykis (95 % PI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
IBLP		
Atvejų skaičius, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,63 (0,53; 0,75)	
OAD (%) (95 % PI) ^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
AT ^c		
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
BI – bendrasis išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; OAD – objektyvaus atsako dažnis; AT – atsako trukmė. Medianos buvo apskaičiuotos <i>Kaplan-Meier</i> metodu, o 95 % PI apskaičiuotas naudojant <i>Brookmeyer</i> ir <i>Crowley</i> metoda.		

- ^a Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuotą Cox modelį, kai docetakselio grupė buvo palyginamoji grupė.
- ^b Stratifikuota naudojant stratifikavimo veiksniais: histologinio tyrimo duomenis (plokščialąstelinis vėžys arba neplokščialąstelinis vėžys), gydymo eilę (antroji arba trečioji), bei PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių ($\geq 25\%$ PD-L1 įvertinimas arba $< 25\%$ PD-L1 įvertinimas).
- ^c Patvirtintas tyrėjo.

7 pav. BI rodmens Kaplan-Meier kreivė BGB-A317-303 tyrimo duomenimis (ITT populiacijoje)



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika

Laikas:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
A grupė	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
B grupė	270	227	187	130	126	99	80	64	32	32	17	11	5	0	

Iš anksto numatytos pogrupių analizės parodė nuoseklų teigiamą gydymo tislelizumabu poveikį BI rodmeniui, vertinant visuose pagrindiniuose pogrupiuose.

7 lentelėje apibendrinti BI rodmens veiksmingumo analizės rezultatai pagal PD-L1 ($<25\%$ NL, $\geq 25\%$ NL) ekspresiją ant naviko ląstelių iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose.

7 lentelė. BI veiksmingumo rezultatai pagal naviko PD-L1 ekspresiją ($<25\%$ NL, $\geq 25\%$ NL) tyrime BGB-A317-303

	Tislelizumabo pogrupis	Docetakselio pogrupis
	N = 535	N = 270
PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse <25 %, n	307	152
Reiškinių, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
BI mediana (mėnesiai) (95 % PI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,79 (0,64; 0,99)	
PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse ≥25 %, n	227	115
Reiškinių, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
BI mediana (mėnesiai) (95 % PI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Rizikos santykis ^a (95 % PI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Rizikos santykis ir jo 95 % PI buvo apskaičiuoti pagal nestratifikuota Coxo modeli.		

Smulkialąstelinis plaučių vėžys

Išplitimo stadijos SLPV pirmosios eilės gydymo kursas BGB-A317-312

BGB-A317-312 buvo randomizuotas dvigubai koduotas daugiacentris III fazės tyrimas, skirtas tislelizumabo kartu su cisplatina arba karboplatina kartu su etopozidu veiksmingumui ir saugai

palyginti su placebo kartu su cisplatina arba karboplatina kartu su etopozidu kaip pirmosios eilės gydymo kursas išplitimo stadijos smulkialąstelinio plaučių vėžio (IS-SLPV) sergantiems suaugusiems pacientams.

Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo histologiškai arba citologiškai patvirtinta IS-SLPV diagnozė ir kuriems anksčiau nebuvo taikytas joks sisteminis IS-SLPV gydymas, o ECOG funkcinės būklės skalės įvertis buvo 0 ar 1.

Iš viso 457 pacientai buvo randomizuoti (1:1) vartoti:

- tislelizumabo + chemoterapijos grupė: 200 mg tislelizumabas su karboplatina, PPK 5 mg/ml/min. 75 mg/m² cisplatina 1 dieną ir 100 mg/m² etopozido į vieną 1, 2 ir 3 dienomis per kiekvieną 21 dienos ciklą iki 4 ciklų.
- placebo + chemoterapijos grupė: placebo su karboplatina, PPK 5 mg/ml/min. 75 mg/m² cisplatina 1 dieną ir 100 mg/m² etopozido į vieną 1, 2 ir 3 dienomis per kiekvieną 21 dienos ciklą iki 4 ciklų.

Platinos preparatą (cisplatina arba karboplatina) savo nuožiūra rinkosi tyrėjas. 200 mg tislelizumabo monoterapija arba placebo tęsiamas kas 3 savaites iki ligos progresavimo, klinikinės naudos netekimo, nepriimtino toksiškumo.

Randomizavimas buvo stratifikuotas pagal ECOG funkcionalumo būseną (0 arba 1), tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (karboplatina arba cisplatina) ir smegenų metastazes (yra arba nėra).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI) numatyto gydymo analizės aibėje. Antrinės vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertinamas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), objektyvusis atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT) pagal RECIST v1.1.

Demografinių duomenų ir pradinio įvertinimo charakteristikų atžvilgiu 2 gydymo grupės buvo iš esmės subalansuotos. Visų 457 randomizuotų pacientų pradinio įvertinimo charakteristikos: amžiaus mediana – 62 metai (intervalas: 31–78 metai); 37,2 % buvo ≥65 metų; 81,4 % vyrai; 100 % azijiečiai (visi dalyvavo Kinijoje), 84,9 % ECOG FB buvo 1; 1,1 % buvo turėję metastazių smegenyse; 79 % vartojo karboplatiną tyrėjo pasirinkimu; 62,6 % buvo rūkantys ir 89,3 % liga buvo IV stadija pagal AJCC 7 leidimą.

Iš anksto nustatytos galutinės analizės metu (duomenų rinkimo pabaiga – 2023 m. balandžio 19 d.) BGB-A317-312 parodė statistiškai reikšmingą į tislelizumabo su chemoterapija grupę randomizuotų pacientų BI, palyginti su placebo su chemoterapija grupe. Stratifikuotas RS buvo 0,75 (95 % PI: 0,61, 0,93; vienas pusė p vertė – 0,004), BI mediana – 15,5 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 13,5 mėnesio.

Aprašomoji atnaujinta analizė (duomenų rinkimo pabaiga – 2023 m. gruodžio 29 d.) parodė nuolat su galutine analize sutampančius rezultatus. BI tolesnio stebėjimo trukmės mediana pagal atvirkštinę Kaplano ir Meierio metodiką buvo 39,8 mėnesio (95 % PI: 36,2–41,4 mėnesio) tislelizumabo su chemoterapija grupėje ir 36,4 mėnesio (95 % PI: 35,0–40,9 mėnesio) placebo su chemoterapija grupėje.

Veiksmingumo rezultatai pagal atnaujintą analizę pateikti 8 lentelėje ir 8 paveiksle. Smegenų metastazių turinčių pacientų duomenų yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas šioje populiacijoje.

8 lentelė. BGB-A317-312 veiksmingumo rezultatai. Atnaujinta analizė

	Tislelizumabas + chemoterapija (N = 227)	Placebas + Chemoterapija (N = 230)
Bendras išgyvenamumas		
Mirtys, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Mediana (95 % PI), mėnesiai ^a	15,5 (13,5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)

	Tislelizumabas + chemoterapija (N = 227)	Placebas + Chemoterapija (N = 230)
Stratifikuotas pavojaus koeficientas (95 % PI) ^b	0,78 (0,63; 0,95)	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Reiškinių, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Mediana (95 % PI), mėnesiai ^a	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Stratifikuotas pavojaus koeficientas (95 % PI) ^b	0,65 (0,53; 0,80)	
Bendras atsako dažnis ^c , (%) (95 % PI) ^d	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Atsako trukmės mediana (mėnesiais) ^c (95 % PI) ^a	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

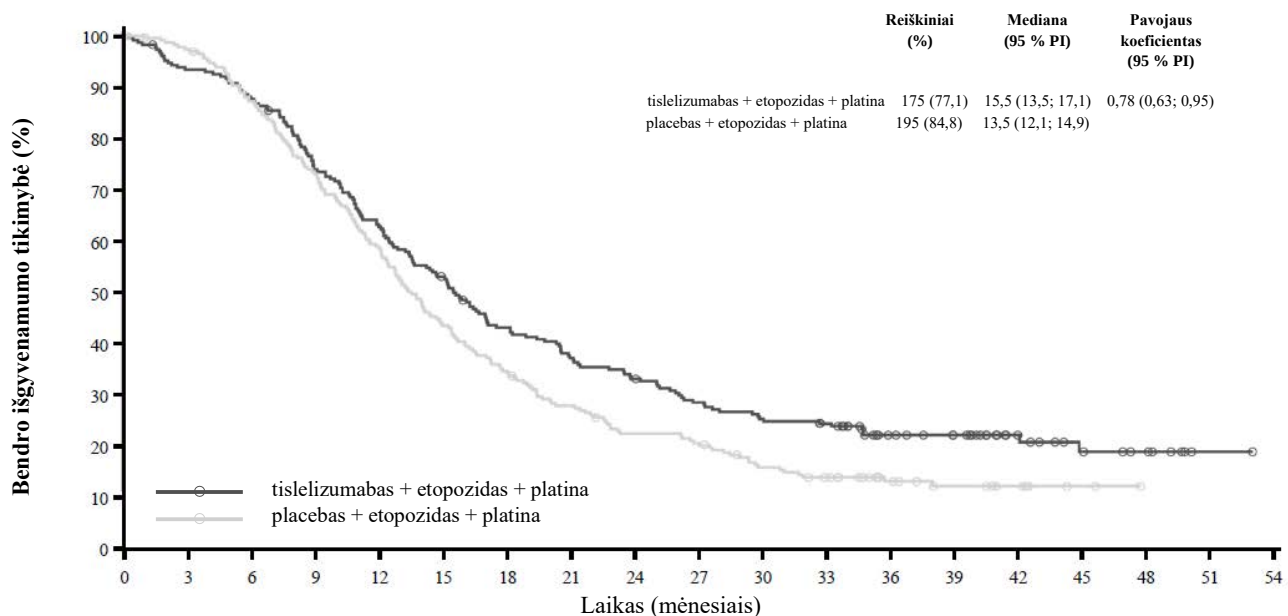
^a Medianos apskaičiuotos Kaplano ir Meierio metodu, o 95 % PI apskaičiuoti Brookmeyerio ir Crowley'io metodu su log-log transformacija.

^b Pavojaus koeficientas ir 95 % buvo apskaičiuoti taikant Coxo regresijos modelį, stratifikuotą pagal ECOG funkcionalumą (1 arba 0) ir platiną (karboplatiną arba cisplatiną) su placebo ir chemoterapija kaip atskaitos grupe.

^c Objektivus atsakas buvo patvirtintas pagal per RECIST v1.1.

^d 95 % PI apskaičiuotas taikant Clopper'io ir Pearson'o metodą.

8 pav. Kaplano ir Meierio BI grafikas tyrime BGB-A317-312



Rizikos grupės pacientų skaičius:

tislelizumabas + etopozidas + platina	227	211	198	166	141	118	95	82	73	62	55	51	33	28	16	10	7	1	0
placebas + eto- pozidas + platina	230	221	197	165	132	98	78	62	49	45	33	27	17	12	7	2	0	0	0

Skrandžio arba gastroezofaginės jungties (S/GEJ) adenokarcinoma

S/GEJ adenokarcinomos pirmosios eilės gydymas: BGB-A317-305

BGB-A317-305 yra randomizuotas daugiacentris dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, skirtas palyginti tislelizumabo su chemoterapija platinos bei fluoropirimidino pagrindu ir placebo su chemoterapija platinos bei fluoropirimidino pagrindu kaip pirmosios eilės gydymo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems vietiskai išplitusia, neoperuotina arba metastazavusia S/GEJ adenokarcinoma.

Į tyrimą buvo įtraukti tik pacientai, sergantys histologiškai patvirtinta adenokarcinoma, kuriems anksčiau nebuvo taikyta pažengusios ligos sisteminė terapija. Pacientams galėjo būti taikyta neoadjuvantinė arba adjuvantinė terapija, jeigu ji buvo baigta ir nebuvo ligos atsinaujinimo arba progresavimo bent 6 mėnesius.

Pacientai buvo įtraukiami į tyrimą neatsižvelgiant į naviko PD-L1 išraiškos lygį, kuris centrinėje laboratorijoje buvo perspektyviai įvertintas naviko srities teigiamumo (TAP) įverčiu, apibrėžiamu kaip bendra naviko ploto (naviko ir bet kokios desmoplastinės stromos), padengto naviko ląstelėmis su PD-L1 membranos nudažymu (bet kokio intensyvumo) ir su naviku susijusių imuninių ląstelių su PD-L1 membranos nudažymu (bet kokio intensyvumo) procentinė dalis, vizualiai įvertinta naudojantis „Ventana PD-L1“ (SP263) tyrimu.

Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sergantys plokščiųjų ląstelių arba nediferencijuotų ar kitokio histologinio tipo S/GEJ vėžiu, ir pacientai, kurių navikai buvo HER-2 pozityvūs.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Kinija [įskaitant Taivaną], palyginti su Japonija ir Pietų Korėja, palyginti su likusiu pasauliu [LP, įskaitant JAV ir Europą]), PD-L1 išraišką (PD-L1 TAP įvertis $\geq 5\%$, palyginti su PD-L1 TAP įverčiu $< 5\%$), pilvaplėvės metastazes (yra arba nėra) ir TPC variantą (oksaliplatina su kapecitabinu arba cisplatina su 5-FU).

Pacientai buvo randomizuoti (1:1) vartoti 200 mg tislelizumabo arba placebo kas 3 savaites kartu su chemoterapija platinos ir fluoropirimidino pagrindu 21 dienos ciklu. Tislelizumabas (arba placebo) buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Po 24 mėnesių gydymo tyrimo terapiją buvo galima tęsti ir ilgiau nei 2 metus, jeigu tyrėjo nuomone taip buvo geriausia pacientui, atsižvelgiant į klinikinės naudos ir galimos rizikos įvertinimą.

Chemoterapiją sudarė:

- 130 mg/m² oksaliplatinos IV 1 dieną ir 1 000 mg/m² kapecitabino per burną du kartus per dieną 14 dienų iš eilės, kartojant kas 3 savaites. Oksaliplatina buvo vartojama iki 6 ciklų, o kapecitabinas buvo vartojamas kaip palaikomoji terapija tyrėjo nuožiūra iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

arba

- 80 mg/m² cisplatinos IV 1 dieną ir 800 mg/m² per parą 5-FU ištisine IV infuzija per 24 valandas kasdien 1–5 dienomis, kartojant kas 3 savaites. Cisplatina ir 5-FU buvo vartojami iki 6 ciklų.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) teigiamo PD-L1 analizės aibėje (PD-L1 įvertis $\geq 5\%$) ir NG analizės aibėje (visi randomizuoti pacientai). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBLP, OAD ir AT, kuriuos tyrėjas vertino pagal RECIST v1.1 ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *health-related quality of life*, HRQoL).

Naviko įvertinimas pirmąsias 48 savaites buvo atliekamas maždaug kas 6 savaites, o vėliau – maždaug kas 9 savaites.

Iš viso buvo randomizuoti 997 pacientai: į tislelizumabo ir chemoterapijos grupę (n = 501) arba placebo ir chemoterapijos grupę (n = 496). Iš 997 pacientų 546 (54,8 %) PD-L1 įvertis buvo $\geq 5\%$ (tislelizumabas + chemoterapija: n = 274; placebo + chemoterapija: n = 272), 931 (93,4 %) buvo gydomi oksaliplatina su kapecitabinu (tislelizumabas + chemoterapija: n = 466; placebo + chemoterapija: n = 465).

Pacientų, kurių navikai turi PD-L1 išraišką su TAP įverčiu $\geq 5\%$, tyrimo populiacijos pradinio įvertinimo charakteristikos: amžiaus mediana – 62 metai (intervalas: nuo 23 iki 84), 39,2 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni; 72,2 % buvo vyrai; 23,1 % buvo baltaodžiai ir 73,8 % – azijiečiai; 33,7 % ECOG PS buvo lygus 0, o 66,3 % – 1. Iš viso 79,9 % pacientų pirminio naviko vieta buvo skrandis; 98,5 % pacientų per pradinį įvertinimą turėjo metastazių; atitinkamai 43,6 % ir 39,7 % pacientų turėjo metastazių kepenyse ir pilvaplėvėje.

Per iš anksto apibrėžtą tarpinę analizę BGB-A317-305 rezultatai parodė statistiškai reikšmingą BI pagerėjimą tarp pacientų, randomizuotų į tislelizumabo su chemoterapija grupę, palyginti su placebo su chemoterapija grupe, kai pacientų PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$. Stratifikuotas RS buvo 0,74 (95 % PI: 0,59–0,94; vienas pusė p vertė – 0,0056), BI mediana – 17,2 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 12,6 mėnesio. Tyrimas taip pat parodė statistiškai reikšmingą IBLP pagerėjimą tarp pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$. Stratifikuotas RS buvo 0,67 (95 % PI: 0,55–0,83; vienas pusė p vertė – $<0,0001$), BI mediana – 7,2 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 5,9 mėnesio.

Per iš anksto apibrėžtą galutinę analizę BGB-A317-305 rezultatai parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp visų randomizuotų pacientų. Stratifikuotas RS buvo 0,80 (95 % PI: 0,70–0,92; vienas pusė p vertė – 0,0011), BI mediana – 15,0 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 12,9 mėnesio. Pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$, atnaujinti BI rezultatai atitiko jų pirminės analizės rezultatus.

Pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$, galutinės analizės veiksmingumo rezultatai yra pateikti 9 lentelėje ir 9 paveiksle.

9 lentelė. Tyrimo BGB-A317-305 pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis yra $\geq 5\%$ veiksmingumo rezultatai (galutinė analizė)

	Tislelizumabas + chemoterapija (n = 274)	Placebas + chemoterapija (n = 272)
	Pacientai, kurių PD-L1 įvertis yra ≥5 %	
Tyrimo tolesnio stebėjimo laikotarpio mediana (mėnesiai) ^a	32,5	32,2
BI		
Mirtis, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Mediana ^b (mėnesiai) (95 % PI)	16,4 (13,6; 19,1)	12,8 (12,0; 14,5)
Rizikos santykis ^c (95 % PI)	0,71 (0,58; 0,86)	
p vertė ^{c, d}	0,0003 ^e	
IBLP		
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Mediana ^b (mėnesiai) (95 % PI)	7,2 (5,8; 8,4)	5,9 (5,6; 7,0)
Rizikos santykis ^c (95 % PI)	0,68 (0,56; 0,83)	
BAD (%) (95 % PI*)	51,5 (45,4; 57,5)	42,6 (36,7; 48,8)

BI – bendras išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo, BAD – bendrasis atsako dažnis.

^a Tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu.

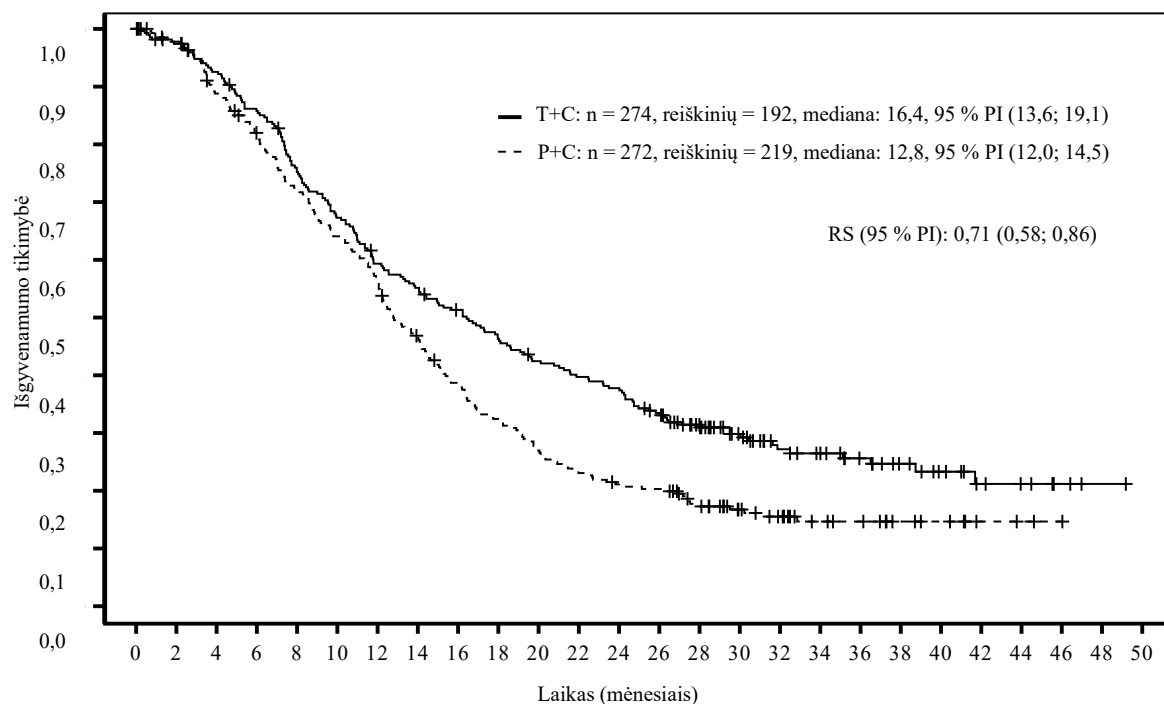
^b Medianos apskaičiuotos *Kaplan-Meier* metodu, o 95 % PI apskaičiuoti Brookmeyerio ir Crowley’io metodu.

^c Stratifikuota pagal regioną (rytų Azija, palyginti su JAV, Europa) ir pilvaplėvės metastazes.

^d Vienpusė p vertė iš stratifikuoto „log-rank“ testo.

^e Nominali n vertė.

9 pav. Tyrimo BGB-A317-306 pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis yra $\geq 5\%$, BI Kaplan-Meier grafikas (galutinė analizė)



Rizikos pacientų skaičius

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

T+C = tislelizumabas + chemoterapija, P+C = placebo + chemoterapija

Tiek „log-rank“, tiek Coxo regresijos modeliai buvo stratifikuoti pagal regioną (rytų Azija, palyginti su JAV, Europa) ir pilvaplėvės metastazių buvimą.

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma (SPLK)

SPLK pirmosios eilės gydymas: BGB-A317-306

BGB-A317-306 yra randomizuotas dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas pasaulinis III fazės tyrimas, skirtas palyginti tislelizumabo su chemoterapija platinos pagrindu ir placebo su chemoterapija platinos pagrindu veiksmingumą pacientams, sergantiems neoperuotina, vietiškai išplitusia atsinaujinančia arba metastazavusia SPLK.

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems netiko chemoterapija arba gydamosios paskirties operacija. Pacientai buvo įtraukiami neatsižvelgiant į jų naviko PD-L1 išraiškos lygį. Kai buvo turimi archyviniai / švieži naviko audinio mėginiai, jie buvo retrospektyviai ištirti PD-L1 išraiškos būsenai nustatyti. PD-L1 išraiška buvo įvertinta TAP (angl. *tumour area positivity* – naviko srities teigiamumo) įverčiu, apibrėžiamu kaip bendra naviko ploto (naviko ir bet kokios desmoplastinės stromos), padengto naviko ląstelėmis su bet kokio intensyvumo PD-L1 membranos nudažymu ir su naviku susijusių imuninių ląstelių su bet kokio intensyvumo PD-L1 membranos nudažymu procentinė dalis, vizualiai įvertinta naudojantis „VENTANA PD-L1“ (SP263) tyrimu.

Pacientai, anksčiau gydyti sistetine terapija dėl išplitusios arba metastazavusios ligos, buvo atmesti. Jeigu pacientas anksčiau buvo gydytas neoadjuvantine / adjuvantine terapija su chemoterapija platinos pagrindu, buvo reikalingas bent 6 mėnesių intervalas be gydymo.

Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, turintys fistulės požymių arba visišką stemplės obstrukciją, kurios negalima gydyti.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Azija (išskyrus Japoniją), Japonija ir likęs pasaulis (LP)), ankstesnę gydomąją terapiją (buvo ar ne) ir tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (TPC; platinos su fluoropirimidinu arba platinos su paklitakseliu).

Pacientai buvo randomizuoti (1:1) vartoti 200 mg tislelizumabo arba placebo kas 3 savaites kartu su tyrėjo pasirinkta chemoterapija (TPC) 21 dienos ciklu. Dvigubos chemoterapijos režimą sudarė:

- platina (cisplatina [60–80 mg/m² IV 1 dieną] arba oksaliplatina [130 mg/m² IV 1 dieną]) ir fluoropirimidinas (5-FU [750–800 mg/m² IV 1–5 dienomis] arba kapecitabinas [1 000 mg/m² per burną du kartus per dieną 1–14 dienomis]), arba
- platina (cisplatina [60–80 mg/m² IV 1 arba 2 dieną] arba oksaliplatina [130 mg/m² IV 1 arba 2 dieną]) ir paklitakselis (175 mg/m² IV 1 dieną).

Pacientai buvo gydomi tislelizumabu kartu su chemoterapija arba placebo kartu su chemoterapija iki ligos progresavimo, kurį tyrėjas vertino pagal RECIST 1.1 versiją, arba nepriimtino toksiškumo. Po 24 mėnesių gydymo tyrimo terapiją buvo galima tęsti ir ilgiau nei 2 metus, jeigu tyrėjo nuomone taip buvo geriausia pacientui, atsižvelgiant į klinikinės naudos ir galimos rizikos įvertinimą.

Naviko įvertinimai pirmąsias 48 savaites buvo atliekami kas 6 savaites, o vėliau – kas 9 savaites.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI) numatyto gydymo (NG) populiacijoje. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), objektyvusis atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT), kuriuos tyrėjas vertino pagal RECIST v1.1, BI PD-L1 teigiamame (PD-L1 TAP įvertis $\geq 10\%$) pogrupyje ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *health-related quality of life*, HRQoL).

Vartoti tislelizumabą kartu su chemoterapija (N = 326) arba placebo kartu su chemoterapija (N = 323) buvo iš viso randomizuoti 649 pacientai. Iš 649 pacientų 290 (44,7 %) vartojo platiną + fluoropirimidiną, 358 pacientų PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$, 184 pacientų PD-L1 TAP įvertis buvo $< 5\%$ ir 107 pacientų PD-L1 būseną buvo nežinoma.

Pacientų, kurių navikai turi PD-L1 išraišką su TAP įverčiu $\geq 5\%$, pradinio įvertinimo charakteristikos: amžiaus mediana – 63,0 (intervalas: nuo 40 iki 84) metų, 44,7 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni; 84,9 % buvo vyrai ir 20,9 % moterys; 20,9 % buvo baltaodžiai ir 78,2 % – azijiečiai. 87,7 % sirgo metastazine liga patekdami į tyrimą, o 12,3 % liga buvo vietiškai išplitusi. Visi pacientai buvo histologiškai patvirtinti sergantys plokščialąsteline karcinoma. ECOG funkcinė būklė buvo 0 (29,9 %) arba 1 (70,1 %).

Tarpinės analizės duomenų rinkimo pabaigos datos (2022 m. vasario 28 d.) duomenimis, BGB-A317-306 rezultatai parodė statistiškai reikšmingą BI pagerėjimą visiems randomizuotiems pacientams. Stratifikuota RS buvo 0,66 (95 % PI: 0,54–0,80; vienas pusė p vertė – $< 0,0001$), BI mediana – 17,2 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 10,6 mėnesio.

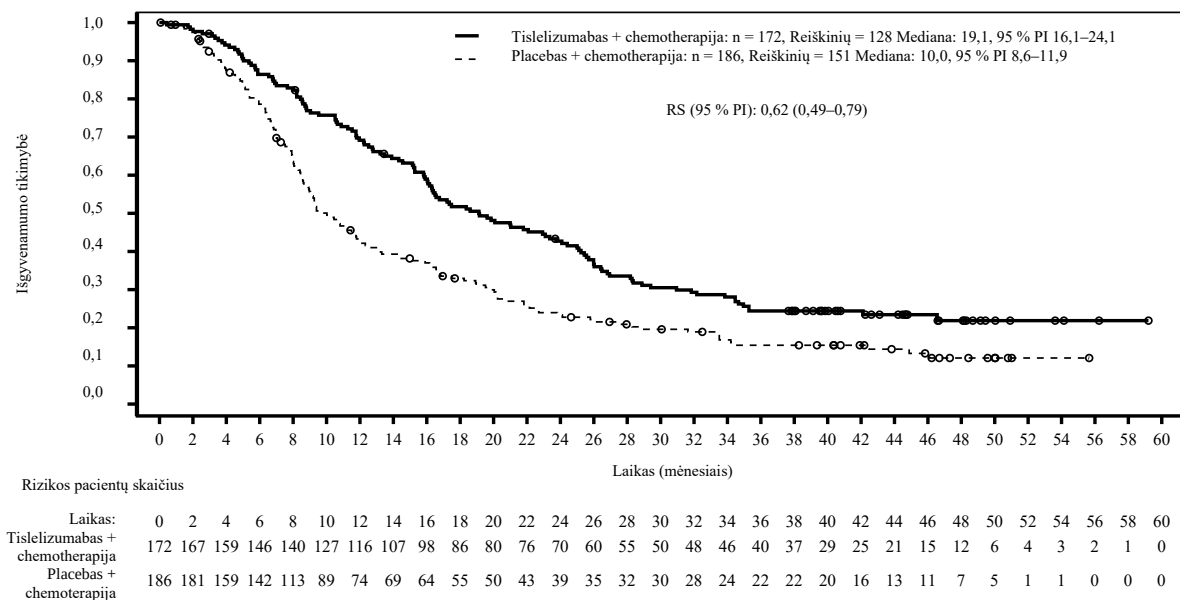
Atnaujinta analizė (iki 3 metų trukmės tolesnis stebėjimas; duomenų rinkimo pabaigos data – 2023 m. lapkričio 24 d.) parodė tarpinę analizę atitinkančius veiksmingumo rezultatus. Pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota tolesnio stebėjimo trukmės mediana tislelizumabo su chemoterapija grupėje buvo 44,2 mėnesio, o placebo su chemoterapija grupėje – 43,8 mėnesio.

Pacientų, kurių PD-L1 TAP įvertis buvo $\geq 5\%$, veiksmingumo rezultatai po 3 metų tolesnio stebėjimo, yra pateikti 10 lentelėje ir 10 paveiksle.

10 lentelė. Tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1TAP $\geq 5\%$ veiksmingumo rezultatai, 3 metų tolesnis stebėjimas (duomenų rinkimo pabaigos data – 2023 m. lapkričio 24 d.)

Vertinamoji baigtis	Tislelizumabas + chemoterapija (n = 172)	Placebas + chemoterapija (n = 186)
BI		
Mirtys, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Mediana (mėnesiai) (95 % PI)	19,1 (16,1; 24,1)	10,0 (8,6; 11,9)
RS (95 % PI) ^a	0,62 (0,49; 0,79)	
p vertė ^b	<0,0001	
IBLP		
Reiškinių, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Mediana (mėnesiai) (95 % PI)	8,2 (7,0; 9,8)	5,5 (4,3; 6,4)
RS (95 % PI) ^a	0,50 (0,39; 0,65)	
p vertė ^b	<0,0001	
BAD % (95 % PI) ^c	64,0 (56,3; 71,1)	36,0 (29,1; 43,4)
BI – bendras išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo, BAD – bendrasis atsako dažnis		
^a Grindžiama stratifikuotu Coxo regresijos modeliu.		
^b Vienpusė vardinė p vertė iš stratifikuoto „log-rank“ testo.		
^c Tikslus dvipusis Clopperio ir Persono [sic: Pearsono] pasiklovimo intervalas.		

10 pav. Kaplan-Meier grafikas – tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1 TAP $\geq 5\%$ BI grafikas, 3 metų tolesnis stebėjimas (duomenų rinkimo pabaigos data – 2023 m. lapkričio 24 d.)



Rizikos santykis buvo grindžiamas stratifikuotu Coxo regresijos modeliu.

SPLK ankstesnis gydymas: BGB-A317-302 tyrimas

BGB-A317-302 buvo atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis, tarptautinis, III fazės tyrimas, skirtas palyginti tislelizumabo ir chemoterapijos veiksmingumą pacientams, sergantiems neoperabilia, recidyvavusia, vietiškai išplitusia ar metastazavusia SPLK, kai liga progresavo skiriant ankstesnį sisteminio poveikio gydymą arba po šio gydymo pabaigos. Į tyrimą pacientai buvo įtraukiami

nepriklausomai nuo jiems nustatytos PD-L1 ekspresijos ant naviko ląstelių lygio. Kai buvo įmanoma, ankstesni ar nauji naviko audinio mėginiai buvo retrospektyviai ištirti dėl PD-L1 ekspresijos buvimo. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana* PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis tiek ant naviko ląstelių, tiek ir ant naviką infiltruojančių imuninių ląstelių.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas PD-1 / PD-L1 inhibitoriumi ir naviko invazija į organus, esančius greta stemplės ligos vietos (pvz., aortą ar kvėpavimo takus).

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Azija [išskyrus Japoniją], arba Japonija, arba JAV / ES), funkcinę būklę pagal ECOG (0 arba 1 balas) bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (TPC) (paklitakselis, arba docetakselis, arba irinotekanas). TPC buvo apibrėžiama tyrėjo sprendimu iki atsitiktinės atrankos.

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo dozę kas 3 savaites arba tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (TPC), kuri galėjo būti viena iš toliau nurodytų schemų (visi vaistiniai preparatai buvo leidžiami į veną):

- 135-175 mg/m² paklitakselio dozė 1-ąją dieną, vėliau skiriant kas 3 savaites (taip pat buvo galima skirti 80-100 mg/m² dozes kas savaitę pagal vietines ir (arba) valstybėje priimtas standartinio gydymo rekomendacijas), arba
- 75 mg/m² docetakselio dozė 1-ąją dieną, vėliau skiriant kas 3 savaites, arba
- 125 mg/m² irinotekano dozė 1-ąją ir 8-ąją dienomis, skiriant 3 savaitių trukmės ciklais.

Pacientai buvo gydomi Tevimbra arba viena iš TPC iki ligos progresavimo, įvertinto tyrėjo pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, arba nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo.

Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, o vėliau kas 9 savaites.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), nustatytas ketintų gydyti pacientų populiacijoje (angl. *intent-to-treat, ITT*). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI rodmuo PD-L1 teigiamo rodiklio populiacijoje (PD-L1 skalė įvertinta vizualiai naudojant Jungtinį teigiamą balą, dabar vadinamas naviko srities teigiamumo (angl. *Tumour Area Positivity, TAP*) PD-L1 balą ≥ 10 %), objektyvaus atsako dažnis (OAD), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir atsako trukmė (AT), įvertinti tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Į tyrimą buvo įtraukta iš viso 512 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta tislelizumabo (N = 256) arba TPC (N = 256; paklitakselio [n = 85], docetakselio [n = 53] ar irinotekano [n = 118]). Tarp šių 512 pacientų, 142 pacientams (27,7 %) buvo nustatytas PD-L1 balas ≥ 10 %, 222 pacientams (43,4 %) nustatytas PD-L1 balas < 10 %, o 148 pacientams (28,9 %) pradinė PD-L1 ekspresija buvo nežinoma.

Pradinės tiriamosios populiacijos charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 63 metai (svyravo nuo 35 iki 86 metų), 39,5 % buvo 65 metų ar vyresni; 84 % buvo vyriškosios lyties; 19 % buvo baltadžiai, o 80 % azijiečiai; 25 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 75 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas. Devyniasdešimt penkiems procentams tiriamosios populiacijos pacientų įtraukimo į tyrimą metu buvo nustatyta metastazavusi liga. Visiems pacientams anksčiau buvo skirta bent vienos eilės chemoterapija vėžiui gydyti, o 97 % pacientų tai buvo chemoterapija su platinos preparatų deriniais.

Atliekant iš anksto apibrėžtą galutinę analizę BGB-A317-302 tyrimo duomenimis buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI rodmuo pagerėjimas pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti tislelizumabo grupei, lyginant su TPC grupe. Stratifikuotas RS buvo 0,70 (95 % PI: 0,57, 0,85; vienas pusė p vertė – 0,0001), BI mediana – 8,6 mėnesio (95 % PI: 7,5, 10,4) tislelizumabo grupėje, o TPC grupėje – 6,3 mėnesio (95 % PI: 5,3, 7,0). Stebėjimo trukmės mediana, nustatyta taikant

atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodologiją, buvo 20,8 mėnesio tiselizumabo vartojusiųjų grupėje ir 21,1 mėnesio TPC grupėje.

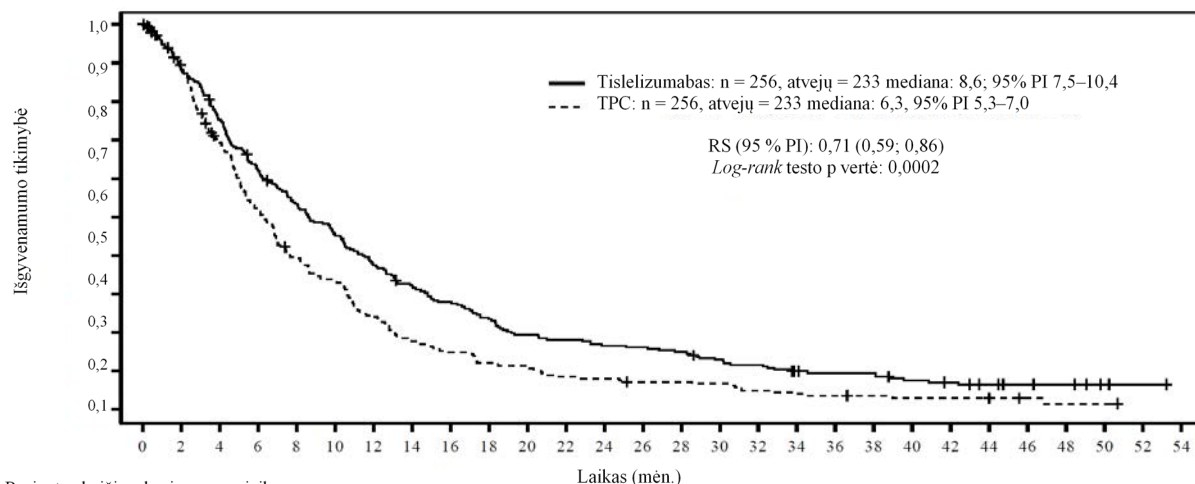
Atnaujinta analizė po papildomų 24 mėnesių stebėjimo, atlikus iš anksto apibrėžtą galutinę analizę, parodė galutinę analizę atitinkančius veiksmingumo rezultatus. Pagal atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodiką apskaičiuota stebėjimo trukmės mediana tiselizumabo grupėje buvo 44,7 mėnesio, o TPC grupėje – 44,0 mėnesiai.

Atnaujintos analizės veiksmingumo duomenų rezultatai nurodyti 11 lentelėje ir 11 pav.

11 lentelė. Veiksmingumo rezultatai BGB-A317-302 tyrimo duomenimis. Atnaujinta analizė

Vertinamoji baigtis	Tevimbra (N = 256)	Chemoterapija (N = 256)
BI		
Mirčių skaičius, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Mediana (mėn.) ^a (95 % PI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,71 (0,59; 0,86)	
p reikšmė ^c	p = 0,0002	
Tyrėjo įvertintas IBLP^d		
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,82 (0,67; 1,01)	
OAD, patvirtintas tyrėjo^d		
OAD (%) (95 % PI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 3,9; 10,4)
Atsako trukmės mediana, patvirtinus tyrėjui (mėn.) (95 % PI)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)
BI – bendrasis išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; OAD – objektyvaus atsako dažnis.		
^a Apskaičiuota naudojant <i>Kaplan-Meier</i> metodą.		
^b Remiantis Cox regresijos modeliu, įtraukiant gydymą kaip kovariantinį veiksni ir stratifikuojant pagal pradinį ECOG įvertinimą bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją.		
^c Nominali vienpusė p vertė pagrįsta <i>log-rank</i> testu, stratifikuojant pagal ECOG funkcinę būklę bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją.		
^d Remiantis tiksline analize.		

11 pav. BI rodmens *Kaplan-Meier* kreivė BGB-A317-302 tyrimo duomenimis (ITT populiacijoje) – atnaujinta analizė



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika:

Laikas	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
Tiselizumabas	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
TPC	256	219	167	124	93	79	57	42	35	29	26	20	19	16	16	15	11	9	8	6	5	5	4	2	1	1	0	0

Nominali vienpusė p vertė yra grindžiama *log-rank* testu, stratifikuotu pagal ECOG rezultatus ir tyrėjo pasirinktą chemoterapiją.

Veiksmingumas ir PD-L1 pogrupiai (atnaujinta analizė):

Atlikus atnaujintą BI analizę PD-L1 teigiamo rodmens pogrupyje (PD-L1 įvertinimo balas ≥ 10 %) nustatyta, kad stratifikuotas BI rodmens RS buvo 0,54 (95 % PI: 0,36-0,79). Išgyvenamumo trukmės mediana buvo atitinkamai 10,2 mėnesio (95 % PI: 8,5-14,5 mėnesio) ir 5,1 mėnesio (95 % PI: 3,8-8,2 mėnesio) tislelizumabo vartojusiųjų ir TPC grupėse.

PD-L1 neigiamo rodmens pogrupyje (PD-L1 įvertinimo balas < 10 %), stratifikuotas BI rodmens RS buvo 0,86 (95 % PI: 0,65-1,14), o išgyvenamumo trukmės mediana buvo atitinkamai 7,5 mėnesio (95 % PI: 5,5-8,9 mėnesio) ir 5,8 mėnesio (95 % PI: 4,8-6,9 mėnesio) tislelizumabo vartojusiųjų ir TPC grupėse.

Nosiaryklės karcinoma (NRK)

Recidyvuojančios arba metastazinės NRK pirmos eilės gydymas BGB-A317-309

BGB-A317-309 buvo randomizuotas, daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, skirtas palyginti tislelizumabo, vartojamo deriniu su gemcitabinu ir cisplatina, veiksmingumą ir saugą, palyginti su placebo, vartojamo deriniu su gemcitabinu ir cisplatina, kaip pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba metastazavusia NRK.

Pacientų recidyvuojanti arba metastazinė NRK nebuvo gydyta. Jeigu pacientui anksčiau buvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija, adjuvantinė chemoterapija, radioterapija arba chemoradioterapija, skirtos nemetastazavusiai ligai gydyti, reikėjo mažiausiai 6 mėnesių intervalo be gydymo. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kurių vietinis recidyvas buvo tinkamas gydomajai operacijai arba radioterapijai, ir pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti į PD-1 arba PD-L1 nukreiptais būdais.

Pacientai buvo randomizuoti (1:1) vartoti 200 mg tislelizumabo kas 3 savaites arba placebo kartu su 80 mg/m² cisplatina 1 dieną su 1 g/m² gemcitabino 1 dieną bei 8 dieną (per kiekvieną 21 dienos ciklą, iš viso 4–6 ciklus). Randomizuoti pacientai buvo stratifikuoti pagal lyties ir kepenų metastazių būklę.

Tislelizumabas arba placebo buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Pacientams placebo grupėje buvo suteikta galimybė pereiti prie tislelizumabo monoterapijos po NPK patvirtinto ligos progresavimo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) numatytyjų gydyti (NG) analizės aibėje NPK vertinimu pagal RECIST v1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI), tyrėjo įvertintas IBLP, objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT) NPK vertinimu.

Iš viso 263 pacientai buvo randomizuoti vartoti tislelizumabą deriniu su gemcitabinu ir cisplatina (N = 131) arba placebo deriniu su gemcitabinu ir cisplatina (N = 132).

Tyrimo populiacijos pradinio įvertinimo charakteristikos buvo: vidutinis 50 metų (intervalas: 23–74 metai), 91,6 % pacientų buvo jaunesni nei 65 metų; 78,3 % pacientų buvo vyrai; 63,1 % ECOG funkcinė būklė buvo 1; 100 % buvo azijiečiai (iš Kinijos, Tailando ir Taivano); ir 46,7 % buvo dabartiniai arba buvę rūkaliai. 95,1 % tyrimo populiacijos randomizavimo metu sirgo metastazine liga, o histologiniai NRK potipiai buvo: 86,3 % nekeratinizuota, 6,5 % keratinizuota plokščioji karcinoma ir 7,2 % neklasifikuota NRK. Daugumos (76 %) pacientų Epšteino-Baro viruso (EBV) DNR lygis buvo ≥ 500 TV/ml. Pradinio įvertinimo charakteristikų atžvilgiu 2 gydymo grupės buvo iš esmės subalansuotos.

Atliekant iš anksto nustatytą tarpinę analizę (duomenų rinkimo pabaigos data: 2021-03-26), BGB-A317-309 parodė statistškai reikšmingą IBLP rodiklio pagerėjimą pacientams, randomizuotiems į tislelizumabo deriniu su gemcitabinu ir cisplatina grupę, palyginti su placebo ir gemcitabino bei cisplatinos grupe. Stratifikuotas RS buvo 0,52 (95 % PI: 0,38; 0,73; vienpusė p vertė $< 0,0001$), BI mediana – 9,2 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje, o placebo su chemoterapija grupėje – 7,4 mėnesio.

Atnaujintoje analizėje (duomenų rinkimo pabaigos data: 2023-12-08) buvo pateikti nuoseklūs tarpinės analizės veiksmingumo rezultatai (12 lentelė ir 12 paveikslas). Šiuo metu 52,3 % kontrolinės grupės pacientų perėjo į tislelizumabo monoterapiją. BI tolesnio stebėjimo trukmės mediana pagal atvirkštinį Kaplano ir Meierio metodą buvo 41,4 mėnesio tislelizumabo su chemoterapija grupėje ir 40,8 mėnesio placebo su chemoterapija grupėje.

65 metų ir vyresnių NRK pacientų duomenų turima nedaug, kad būtų galima daryti išvadas šioje populiacijoje.

12 lentelė. BGB-A317-309 (NG analizės rinkinys) veiksmingumo rezultatai. Atnaujinta analizė

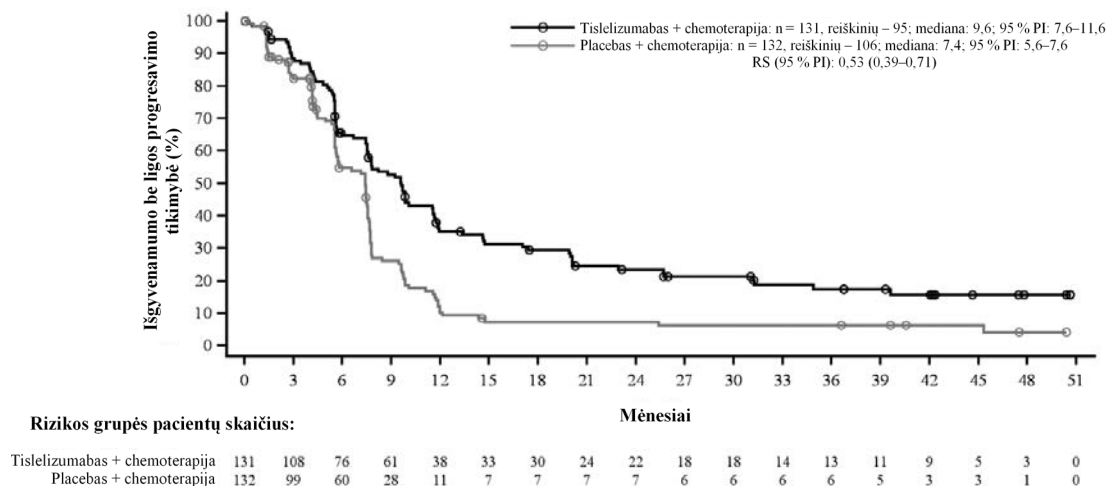
Vertinamoji baigtis	Tislelizumabas + chemoterapija (N = 131)	Placebas + chemoterapija (N = 132)
IBLP NPK vertinimu		
Reiškinių, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
IBLP mediana (95 % PI), mėnesiai ^a	9,6 (7,6; 11,6)	7,4 (5,6; 7,6)
Stratifikuotas pavojaus koeficientas (95 % PI) ^b	0,53 (0,39; 0,71)	
BI		
Mirtys, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Mediana (95 % PI), mėnesiai ^a	45,3 (33,4; NĮ)	31,8 (25,0; NĮ)
Stratifikuotas pavojaus koeficientas (95 % PI) ^b	0,73 (0,51; 1,05)	

Trumpiniai: NĮ – neįmanoma įvertinti; BI – bendras išgyvenamumas; PI – pasiklioavimo intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo.

^a Medianos apskaičiuotos Kaplano ir Meierio metodu, o 95 % PI apskaičiuoti Brookmeyerio ir Crowley metodu.

^b Stratifikuota pagal lytį (vyrų ir moterų) ir kepenų metastazių būklę (yra arba nėra).

12 pav. Tyrimo BGB-A317-309 Kaplano ir Meierio IBLP diagrama NPK vertinimu (NG analizės aibė). Atnaujinta analizė



*Chemoterapija = gemcitabinas + cisplatina.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tislelizumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybinius navikus (išskyrus centrinės nervų sistemos, kraujodaros ir limfinio audinio navikus) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tislelizumabo farmakokinetinės savybės (FK) buvo įvertintos tiek skiriant Tevimbra monoterapiją, tiek ir deriniuose su chemoterapija.

Tislelizumabo FK buvo įvertinta atlikus populiacijos FK analizę ir naudojant koncentracijų duomenis iš 2 596 pacientų, kurie sirgo išplitusiais piktybiniais navikais ir kuriems buvo skiriamos 0,5-10 mg/kg kas 2 savaites, 2,0 mg/kg ir 5,0 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites bei 200 mg kas 3 savaites tislelizumabo dozės.

Laikas iki buvo pasiekta 90 % pusiausvyrinės apykaitos koncentracija yra maždaug 84 dienos (12 savaitių), skiriant 200 mg dozes kas 3 savaites, o tislelizumabo FK ekspozicijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis akumuliacijos santykis yra maždaug 2 kartai.

Absorbcija

Tislelizumabas leidžiamas į veną, todėl jis yra nedelsiant ir visiškai biologiškai prieinamas.

Pasiskirstymas

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūris yra 6,42 litro, o tai yra tipinis rodmuo monokloniniams antikūnams su ribotu pasiskirstymu.

Biotransformacija

Tikėtina, kad tislelizumabas katabolizmo būdu skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Populiacijos FK analizė rodo, kad tislelizumabo klirensas yra 0,153 litro per parą, o variabilumas tarp skirtingų asmenų yra 26,3 %; galutinio pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis yra maždaug 23,8 dienos, o variabilumo koeficientas (CV) yra 31 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Skiriant nuo 0,5 mg/kg iki 10 mg/kg dozes kas 2 arba 3 savaites (įskaitant 200 mg dozes kas 3 savaites ir 400 mg dozes kas 6 savaites) nustatyta, kad tislelizumabo FK buvo tiesinio pobūdžio, o ekspozicija buvo proporcinga dozei.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos FK analizės metu buvo vertinama skirtingų kovariantinių veiksnių įtaka tislelizumabo FK. Toliau išvardyti veiksniai neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tislelizumabo ekspozicijai: amžius (intervale nuo 18 iki 90 metų), kūno svoris (intervale nuo 32 iki 130 kg), lytis, rasė (baltaodžiai, azijiečiai ir kita rasė), lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $[KL_{Kr}] \geq 30$ ml/min.), lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija ≤ 3 kartus viršijanti VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo) bei naviko išplitimas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specifinių tislelizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, neatlikta. Populiacijos tislelizumabo FK duomenų analizė rodo, kad nėra kliniškai reikšmingų tislelizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas (KL_{Kr} 60-89 ml/min., $N = 1\,046$) ar vidutinio sunkumo (KL_{Kr} 30-59 ml/min., $n = 320$) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su tais pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali ($KL_{Kr} \geq 90$ ml/min., $n = 1\,223$). Lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos tislelizumabo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Tirtų pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, skaičius yra nedidelis ($n = 5$), todėl išvadų apie sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaką tislelizumabo farmakokinetikos daryti negalima.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių tislelizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, neatlikta. Populiacijos tislelizumabo FK duomenų analizė rodo, kad nėra kliniškai reikšmingų tislelizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas (bilirubino koncentracija $\leq$ VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bilirubino koncentracija nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo, $n = 396$) ar vidutinio sunkumo (bilirubino koncentracija nuo $> 1,5$ iki $3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo; $n = 12$) kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su tais pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali (bilirubino koncentracija $\leq$ VNR ir AST aktyvumas neviršija VNR, $n = 2\,182$) (žr. 4.2 skyrių). Tirtų pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija $> 3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo, $n = 2$) skaičius yra nedidelis, todėl sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tislelizumabo farmakokinetikai nežinoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakinių šeimos beždžionėmis duomenimis, vaistinio preparato leidžiant į veną 3 mg/kg , 10 mg/kg , 30 mg/kg ar 60 mg/kg dozės kas 2 savaites 13 savaitių (suleistos iš viso 7 dozės) nebuvo nustatyta akivaizdaus su vaistiniu preparatu susijusio toksiškumo ar histopatologinių pokyčių, kai beždžionėms buvo skiriamos iki 30 mg/kg dozės kas 2 savaites, o tai atitinka 4,3-6,6 kartus žmogaus ekspoziciją susidarančią skiriant klinikinę 200 mg dozę.

Tislelizumabo poveikio vystymuisi ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų bei poveikio gyvūnų vislumui tyrimų neatlikta.

Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų vertinamas galimas tislelizumabo kancerogeninis ar genotoksinis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-histidinas
Trehalozė dihidratas
Polisorbatas 20 (E 432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai

Atidarius flakoną

Atidarius flakoną, vaistinį preparatą reikia praskiesti ir suleisti nedelsiant (vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje).

Paruošus infuzinį tirpalą

Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 10 dienų (240 valandų) laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 10 dienų (240 valandų) laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C), sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą būtina suvartoti nedelsiant.

Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml Tevimbra koncentratas tiekiamas skaidriame I tipo stiklo flakone su pilkos spalvos *FluroTec* padengtu chlorbutilo kamščiu, sandariu dangteliu su nuplėsiama viršūne.

Tevimbra tiekiamas vienetinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 1 flakoną, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 2 flakonus (2 pakuotės po 1 flakoną).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis aseptikos sąlygų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Paimkite reikiamą skaičių flakonų iš šaldytuvo, stenkitės jų nesupurtyti.
- Prieš ruošimą apžiūrėkite kiekvieną flakoną ir įsitikinkite, kad juose nėra kietųjų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Nevartokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar pakitusi jo spalva.
- Švelniai apverskite flakonus jų nepurtydami. Įtraukite reikiamą tūrį iš flakono (-ų) į švirkštą ir suleiskite į intraveninei infuzijai skirtą maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų 2-5 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą švelniai vartydami maišelį, kad išvengtumėte putų susidarymo ar tirpalo susisluoksniavimo.

Suleidimas

- Praskiestą Tevimbra infuzinį tirpalą reikia suleisti į veną infuzijos būdu, naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2 - 0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru, kurio paviršiaus plotas yra maždaug 10 cm².
- Skiriant po 200 mg kas 3 savaites, pirmąją infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Pradinė 400 mg Tevimbra dozė turi būti sulašinama per 120 minučių (per 90 minučių, jeigu ji skiriama kaip tolesnis gydymas po 200 mg dozės kas 3 savaites). Jeigu ji buvo gerai toleruojama, antrą infuziją galima sulašinti per 60 minučių. Jeigu antroji infuzija buvo gerai toleruojama, paskesnes infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

- Kitų vaistinių preparatų negalima skirti kartu per tą pačią infuzinę sistemą.
- Tevimbra draudžiama į veną suleisti greitai arba boliusu.
- Infuzijos pabaigoje infuzinę sistemą būtina praplauti.
- Flakone likusį nepanaudotą kiekį išmeskite.
- Tevimbra flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija
Tel. +353 1 566 7660
El. paštas: beone.ireland@beonemed.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/23/1758/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Tevimbra į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su tos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl Paciento kortelės turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Paciento kortele siekiama didinti pacientų ir (arba) jų globėjų budrumą, kad jie gebėtų anksti atpažinti galimų imuninių nepageidaujamų reakcijų požymius ir simptomus bei suprastų, kada reikėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Joje yra numatyta vieta gydytojo kontaktiniams duomenims įrašyti ir įspėjimas kitiems gydytojams, kad pacientas gydomas Tevimbra. Paciento kortelė paruošta taip, kad pacientas visada turėtų ją su savimi ir prireikus pagalbos parodytų sveikatos priežiūros specialistui.

Registruotojas užtikrina, kad visose šalyse narėse, į kurių rinką yra tiekiamas Tevimbra, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, išrašys Tevimbra, bei pacientai, kurie bus gydomi Tevimbra, ar jų globėjai turėtų prieigą/arba būtų gavę Pacientų kortelę platinamą per sveikatos priežiūros specialistus.

Paciento kortelėje turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- svarbiausių imuninių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų apibūdinimas (pneumonitas, kolitas, hepatitas, endokrinopatijos, imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos odos reakcijos, nefritas ir kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos) bei nurodymas, kad svarbu nedelsiant pasakyti gydytojui, jeigu pasireikštų šių simptomų;
- nurodymas, kad negalima bandyti patiems gydyti kokių nors patiriamų simptomų prieš tai nepasitarus su sveikatos priežiūros specialistu;
- nurodymas, kad svarbu visada turėti su savimi Paciento kortelę ir parodyti ją visiems sveikatos priežiūros specialistams (kitiems nei gydantis gydytojas) visų vizitų metu (pvz., skubiosios pagalbos skyriuose);
- Įspėjamas pranešimas sveikatos priežiūros specialistams gydantiems pacientą bet kuriuo metu, įskaitant skubią pagalbą, kad pacientas gydomas Tevimbra.
- Priminimas, kad apie visas žinomas ar įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV) taip pat galima pranešti vietinei vaistų kontrolės tarnybai.
- Tevimbra paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

Paciento kortelėje pateikiamas priminimas apie visus svarbiausius simptomus, apie kuriuos reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas
100 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/001

1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Sudėtinė pakuotė: 2 (2 x 1) flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodamas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg sterilus koncentratas
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviena 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti i.v.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeOne Medicines Ireland Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/001

1 flakonas

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui tislelizumabas (*tislelizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad viso gydymosi metu turėtumėte su savimi Paciento kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tevimbra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tevimbra
3. Kaip skiriamas Tevimbra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tevimbra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tevimbra ir kam jis vartojamas

Tevimbra yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos tislelizumabo. Tai yra monokloninis antikūnas, baltymo tipas, kuris geba atpažinti ir prisijungti prie specifinių taikinių Jūsų organizme, vadinamų užprogramuotu mirties-1 receptoriu (PD-1), kuris randamas T ir B ląstelių (baltųjų kraujo kūnelių, kurie yra imuninės sistemos, natūralios organizmo apsaugos, dalis) paviršiuje. Kai vėžinės ląstelės aktyvuoja PD-1, jis gali slopinti T ląstelių aktyvumą. Blokuodamas PD-1, Tevimbra neleidžia slopinti Jūsų T ląstelių aktyvumo, o tai padeda Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

Tevimbra vartojamas gydyti suaugusiuosius, kuriems yra:

- plaučių vėžio tipas, vadinamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu;
- plaučių vėžio tipas, vadinamas pažengusios stadijos smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu;
- skrandžio vėžio tipas, vadinamas skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma;
- stemplės vėžio tipas, vadinamas stemplės plokščialąsteline karcinoma;
- galvos ir kaklo vėžio tipas, vadinamas nosiaryklės vėžiu.

Tevimbra skiriamas, kai vėžys išplitęs arba negali būti pašalintas chirurginiu būdu.

Tevimbra skiriamas prieš operaciją (neoadjuvantinis gydymas) gydant nesmulkią ląstelių plaučių vėžį, o po operacijos (adjuvantinis gydymas) Tevimbra skiriamas toliau, kad padėtų užkirsti kelią vėžio atsinaujinimui.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Tevimbra veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją.

Tevimbra gali būti skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte šių kartu vartojamų vaistų pakuotės lapelius. Jeigu turite kokių nors klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tevimbra

Tevimbra skirti draudžiama

- jeigu yra alergija tislelizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Pasitarkite su gydytoju, jeigu nesate dėl to tikri.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Tevimbra, jeigu sergate ar anksčiau sirgote:

- autoimunine liga (tai būklė, kai organizmas kovoja su savo paties ląstelėmis);
- kepenų uždegimu (hepatitu) ar kitais kepenų sutrikimais;
- inkstų uždegimu (nefritu);
- pneumonija ar plaučių uždegimu (pneumonitu);
- storosios žarnos uždegimu (kolitu);
- sunkiu išbėrimu;
- hormonus gaminančių liaukų (įskaitant antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) funkcijos sutrikimais;
- 1 tipo cukriniu diabetu;
- Jums buvo persodintas kietasis (solidinis) organas;
- Jums pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų.
- reta būklė, kuriai esant imuninė sistema gamina per daug kitais atvejais normalių su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Tai gali sukelti kepenų ir (arba) blužnies padidėjimą, širdies negalavimus ir inkstų sutrikimus. Simptomai gali būti karščiavimas, odos išbėrimas, limfmazgių patinimas, kvėpavimo sunkumai ir lengvai atsirandanti kraujosruvos. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu patiriate šiuos simptomus tuo pačiu metu (hemofagocitinė limfohistiozitozė).

Tevimbra veikia imuninę sistemą. Jis gali sukelti uždegimą tam tikrose kūno vietose. Šio šalutinio poveikio rizika gali būti didesnė, jei jau sergate autoimunine liga (tai būklė, kai organizmas kovoja su savo paties ląstelėmis). Taip pat galite patirti dažnus autoimuninės ligos paūmėjimus, kurie daugeliu atvejų yra lengvi.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų arba nesate dėl to tikri, pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant Tevimbra.

Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo

Tevimbra gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių, kurie kartais gali būti pavojingi gyvybei ir sukelti mirtį. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi Tevimbra metu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių:

- kepenų uždegimas (hepatitas) ar kitas kepenų sutrikimas;
- inkstų uždegimas (nefritas);
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- storosios žarnos uždegimas (kolitas);
- sunkios odos reakcijos (įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) arba toksinę epidermio nekrolizę (TEN)): jų simptomais gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, išbėrimas, niežėjimas, pūslių susidarymas odoje arba burnos ar kitų gleivinių išopėjimas;
- hormonus gaminančių liaukų (ypatingai antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) funkcijos sutrikimai: jų simptomais gali būti pagreitetą širdies susitraukimų ritmą, stiprus nuovargis, svorio didėjimas ar mažėjimas, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis galvos skausmas ar neįprastas galvos skausmas;
- 1 tipo cukrinis diabetas;
- su infuzija susijusių reakcijų;
- raumenų uždegimas (miozitas);

- širdies raumens uždegimas (miokarditas);
 - dangalo aplink širdį uždegimas (perikarditas)
 - sąnarių uždegimas (artritas);
 - uždegimas, sukeliantis raumenų skausmą ir sustingimą, ypač pečių ir klubų srityse (reumatinė polimialgija): galimi požymiai kai pasireiškia pečių, kaklo, žastų, sėdmenų, klubų ar šlaunų skausmas, šių sričių sustingimas, riešų, alkūnių ar kelių skausmas ar sustingimas;
 - nervų uždegimas: simptomai gali būti skausmas, silpnumas ir galūnių paralyžius (Gijeno-Bare (*Guillain-Barre*) sindromas).
- Daugiau informacijos apie anksčiau nurodytų sutrikimų simptomus skaitykite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu turite kokių nors klausimų ar kas nors kelia susirūpinimą, pasitarkite su gydytoju.

Paciento kortelė

Pagrindinę informaciją iš šio pakuotės lapelio taip pat rasite Paciento kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Svarbu, kad Paciento kortelę visada turėtumėte su savimi ir parodytumėte ją sveikatos priežiūros specialistui, greitai diagnozei ir tinkamam gydymui, jei atsiranda požymių ir simptomų apie galimai su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas (išvardytas aukščiau skyriuje „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“).

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Tevimbra metu

Gydytojas reguliariai atliks tyrimus (kepenų funkcijos tyrimus, inkstų funkcijos tyrimus, radiologinius vaizdinimo tyrimus) prieš pradėdamas skirti gydymą ir gydymo metu.

Gydytojas taip pat reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus prieš pradėdamas skirti gydymą Tevimbra ir gydymo metu, kad galėtų nustatyti cukraus koncentraciją ir hormonų aktyvumą Jūsų kraujyje. Tai reikalinga, nes Tevimbra vartojimo metu gali pakisti cukraus kiekis ir hormonų aktyvumas Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Tevimbra negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Tevimbra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius preparatus ar be recepto įsigytus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kokių nors vaistų, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą, įskaitant kortikosteroidus (pavyzdžiui, prednizoną), kadangi šie vaistai gali turėti įtakos Tevimbra poveikiui. Tačiau pradėjus gydymą Tevimbra, gydytojas gali Jums paskirti kortikosteroidų galimiems šalutiniams poveikiams susilpninti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jums negalima skirti Tevimbra, jeigu esate nėščia, nebent Jums jį paskyrė gydytojas. Tevimbra poveikis nėštumo metu nežinomas, tačiau gali būti, kad veiklioji medžiaga tislelizumabas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

- Jeigu esate moteris, kuri gali pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi Tevimbra metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios Tevimbra dozės suvartojimo.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite apie tai gydytojui.

Nėra žinoma, ar Tevimbra išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui atmesti negalima. Jeigu žindote kūdikį, pasakykite apie tai gydytojui. Jums negalima žindyti gydymo Tevimbra metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios Tevimbra dozės suvartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tevimbra Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Nuovargio ar silpnumo pojūtis yra galimi šalutiniai Tevimbra sukelti reiškiniai. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų po Tevimbra suleidimo, kol neįsitikinsite, kad jaučiatės gerai.

Tevimbra sudėtyje yra natrio

Prieš Jums skiriant Tevimbra pasakykite gydytojui, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis Jūsų maiste (vartojate mažai druskos). Kiekviename šio vaisto koncentrato mililitre yra 1,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Prieš praskiedžiant vienoje Tevimbra infuzijoje arba dvejuose 10 ml flakonuose yra 32 mg natrio. Tai atitinka 1,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Tevimbra turi būti skiedžiamas natrio chlorido infuziniame tirpale. Į tai būtina atsižvelgti pacientams, kurie riboja druskos kiekį maiste.

Tevimbra sudėtyje yra polisorbato

Šiame vaiste yra 0,2 mg polisorbato 20 kiekviename koncentrato mililitre, o tai atitinka 4 mg dviejuose 10 ml flakonuose, skirtuose vienai Tevimbra infuzijai. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip skiriamas Tevimbra

Tevimbra Jums bus suleistas ligoninėje ar gydymo įstaigoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

- Tevimbra dozė yra arba 200 mg, skiriama kas 3 savaites, arba 400 mg, skiriama kas 6 savaites infuzijos (lašelinės į veną) būdu.
- Skiriant Tevimbra 200 mg dozes, pirmoji Tevimbra dozė bus suleista infuzijos būdu per 60 minučių. Jeigu gerai toleruosite pirmąją dozę, kitos infuzijos gali būti leidžiamos per 30 minučių.
- Pradinė 400 mg Tevimbra dozė turi būti sulašinama per 120 minučių (per 90 minučių, jeigu ji skiriama kaip tolesnis gydymas po 200 mg dozės). Jeigu ji buvo gerai toleruojama, antrą infuziją galima sulašinti per 60 minučių. Jeigu antroji infuzija buvo gerai toleruojama, paskesnės infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.
- Kai Tevimbra vartojamas kartu su chemoterapija, pirmiausia suvartosite Tevimbra, o paskui bus atliekama chemoterapija.
- Skaitykite kitų vaistų nuo vėžio pakuotės lapelį, kad suprastumėte tų vaistų vartojimą. Jeigu kiltų kokių nors klausimų, klauskite gydytojo.
- Gydytojas nuspręs, kiek kartų Jums reikia lašinti šio vaisto.

Praleidus Tevimbra dozę

- Nedelsdami susitarkite su gydytoju dėl kito vizito.
- Labai svarbu, kad nepraleistumėte nė vienos šio vaisto dozės vartojimo.

Nutraukus gydymą Tevimbra

Nutraukus gydymą vaisto poveikis gali išnykti. Nenutraukite gydymo Tevimbra, kol to neaptarėte su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo arba šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie Tevimbra šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs (žr. sąrašą šio lapelio 2 skyriaus poskyryje „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“). Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytus šalutinius poveikius vartojant vien Tevimbra:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- silpnumas, tankus širdies plakimas, dusulys (anemija);
- savaiminis kraujavimas arba kraujosruvos (trombocitopenija);
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija, dėl ko gali pasireikšti nuovargis, svorio didėjimas, odos ir plaukų pokyčių (hipotirozė);
- kosulys;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- niežulys (niežėjimas);
- nuovargis (silpnumas);
- karščiavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- kepenų fermento aspartato aminotransferazės lygio padidėjimas kraujyje;
- kepenų fermento alanino aminotransferazės lygio padidėjimas kraujyje;
- padidėjęs bilirubino, raudonųjų kraujo kūnelių skilimo produkto, kiekis kraujyje, dėl kurio gali pagelsti oda ir akys, o tai rodo kepenų sutrikimus.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pneumonija;
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas arba burnos opos dėl infekcijų (neutropenija arba limfopenija);
- per didelis skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti hiperaktyvumą, prakaitavimą, svorio netekimą ir troškulį (hipertirozė);
- nuovargis, apatinės kaklo srities patinimas, priekinės gerklės srities skausmas - galimi skydliaukės sutrikimų (tiroidito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, troškulys, burnos sausmė, padažnėjęs šlapinimasis, nuovargis, padidėjęs apetitas su svorio mažėjimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, saldus išskvepiamo oro kvapas, apsunkintas kvėpavimas ir sausa ar paraudusi oda – galimi hiperglikemijos simptomai;
- nuovargis, sumišimas, raumenų trūkčiojimas, traukuliai (hiponatremija);
- raumenų silpnumas, raumenų spazmai, sutrikęs širdies ritmas (hipokalemija);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja);
- dusulys, kosulys arba krūtinės skausmas – galimi plaučių negalavimo (pneumonito) simptomai;
- burnos opos ar opos su dantenų uždegimu (stomatitas);
- šleikštulys (pykinimas), vėmimas, apetito nebuvimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, kraujavimas ar kraujosruvos, atsirandančios lengviau nei įprasta – galimi kepenų sutrikimų (hepatito) simptomai;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- padidėjęs kepenų fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje;
- šaltkrėtis arba drebulys, niežėjimas arba išbėrimas, kraujo antplūdis, dusulys arba švokštimas, svaigulys arba karščiavimas, kurie gali pasireikšti per infuziją arba iki 24 valandų laikotarpiui po infuzijos – galimi su infuzija susijusios reakcijos simptomai;
- žemas hemoglobino kiekis kraujyje;
- žemas šių kraujo ląstelių skaičius: limfocitų, neutrofilų, trombocitų;
- aukštas šių fermentų kiekis kraujyje: alanino aminotransferazės, šarminės aminotransferazės, aspartato aminotransferazės ir kreatino kinazės;
- aukštas alkalino fosfatazės lygis kraujyje;
- didelis bilirubino kiekis kraujyje;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje;

- didelis gliukozės kiekis kraujyje;
- mažas kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikimas kai antinksčiai gamina nepakankamai tam tikrų hormonų (antinksčių nepakankamumas);
- dažnas galvos skausmas, pakitęs regėjimas (susiaurėjęs regėjimo laukas ar dvejinimasis), nuovargis ir (arba) silpnumo pojūtis, sumišimas, sumažėjęs kraujospūdis, galvos svaigimas – galimi hipofizės sutrikimų (hipofizito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, neįprastas alkio ar troškulio jausmas, padažnėjęs šlapinimasis – galimi cukrinio diabeto simptomai;
- akių paraudimas, akių skausmas ir patinimas – galimi kraujagyslinio akies dangalo, esančio už baltojo akies obuolio dangalo, sutrikimų (uveito) simptomai;
- krūtinės skausmas, greitas ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, dusulys ramybėje ar fizinio krūvio metu, skysčių susikaupimas organizme su kojų, čiurnų ir pėdų patinimu, nuovargis - galimi širdies raumens sutrikimų (miokardito) simptomai;
- krūtinės skausmas, karščiavimas, kosulys, širdies permušimai – galimi širdies membraną paveikiančių negalavimų (perikardito) simptomai;
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, pilvo jautrumas – galimi kasos negalavimų (pankreatito) simptomai;
- viduriavimas arba dažnesnis nei įprastai tuštinimasis, juodos lipnios išmatos, kraujas arba gleivės išmatose, stiprus pilvo skausmas arba jautrumas – galimi žarnyno negalavimų (kolito) simptomai;
- odos spalvos pakitimas (vitiligas);
- niežtinti arba besilupanti oda, odos opos – galimi sunkios odos reakcijos simptomai;
- raumenų skausmas, standumas, silpnumas, krūtinės skausmas arba didžiulis nuovargis – galimi raumenų negalavimų (miozito) simptomai;
- sąnarių skausmas, sustingimas, patinimas ar paraudimas, sumažėjusi sąnarių judrumo amplitudė – galimi sąnarių sutrikimų (artrito) simptomai;
- pasikeitę šlapimo kiekis ar spalva, skausmingas šlapinimasis, skausmas inkstų srityje – galimi inkstų sutrikimų (nefrito) simptomai;
- aukštas hemoglobino lygis kraujyje;
- žemas leukocitų lygis kraujyje;
- aukštas limfocitų lygis kraujyje;
- žemas albumino lygis kraujyje;
- žemas gliukozės lygis kraujyje;
- aukštas kalio ir natrio lygis kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkūs nervų sistemos sutrikimai, kurie gali sukelti dusulį, badymo arba dilgčiojimo pojūtį rankų ir kojų pirštuose, kulkšnyse arba riešuose, kojų silpnumą, kuris plinta į viršutinę kūno dalį, nestabilią eiseną arba nesugebėjimą eiti arba lipti laiptais, sunkumą judinti veido raumenis, įskaitant kalbėjimą, kramtymą arba rijimą, dvejinimąsi akyse arba negalėjimą judinti akių, sunkumą valdyti šlapinimąsi arba tuštinimąsi, tankų širdies plakimą ir paralyžių – tai yra Gijeno-Bare sindromo simptomai;
- celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo).
- sunkus viršutinės kūno dalies odos išbėrimas ir paraudimas, sparčiai plintantis į kitas kūno dalis, lūpų, akių arba burnos pūslelėjimas, odos lupimasis, kartais gripą primenantys simptomai, tokie kaip karščiavimas, gerklės perštėjimas, kosulys ir sąnarių skausmas (Stevenso-Johnsono sindromas).
- šlapimo pūslės uždegimas. Požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje (neinfekcinis cistitas).

Gauta pranešimų apie kitokį šalutinį poveikį (dažnis nežinomas):

- būklė, kuriai esant imuninė sistema gamina per daug kitais atvejais normalių su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Simptomai gali būti karščiavimas, odos išbėrimas, limfmazgių patinimas, kvėpavimo sunkumai, lengvai atsirandančios kraujosruvos (hemofagocitinė limfohistiozitozė);
- Kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas)

Tevimbra skiriant kartu su kitais vaistais nuo vėžio pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį

Atkreipkite dėmesį, kad svarbu taip pat perskaityti kitų kartu Jūsų vartojamų vaistų nuo vėžio pakuotės lapelius, kadangi jie taip pat gali sukelti šalutinių reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių uždegimas;
- silpnumas, spartus širdies plakimas, dusulys (mažakraujystė);
- savaiminis kraujavimas arba kraujosruvos (trombocitopenija);
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, burnos perštėjimas arba burnos opos dėl infekcijų (neutropenija arba limfopenija);
- per mažas skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti nuovargį, svorio padidėjimą, odos ir plaukų pokyčius (hipotirozė);
- padidėjęs cukraus lygis kraujyje, troškulys, burnos sausmė, dažnesnis poreikis šlapintis, nuovargis, padidėjęs apetitas su svorio netekimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, vaisių kvapas burnoje, sunkumas kvėpuoti ir sausa arba paraudusi oda – galimi hiperglikemijos simptomai;
- nuovargis, sumišimas, raumenų trūkčiojimas, konvulsijos (hiponatremija);
- raumenų silpnumas, raumenų spazmai, nenormalus širdies ritmas (hipokalemija);
- kosulys;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- niežulys (pruritas);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- nuovargis;
- karščiavimas;
- sumažėjęs apetitas;
- kepenų fermento aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje;
- kepenų fermento alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje;
- padidėjusi raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto bilirubino koncentracija kraujyje; tai gali sukelti odos ir akių pageltimą, rodantį kepenų negalavimą;
- kreatinino, medžiagos kurią inkstai paprastai pašalina į šlapimą, padidėjęs lygis kraujyje. Tai gali reikšti, kad Jūsų inkstai neveikia tinkamai;
- maža hemoglobino koncentracija kraujyje;
- mažas šių kraujo ląstelių skaičius: leukocitų, limfocitų, neutrofilų ir trombocitų;
- maža natrio koncentracija kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- per didelis skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti hiperaktyvumą, prakaitavimą, svorio netekimą ir troškulį (hipertirozė);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, neįprastas alkio ar troškulio jausmas, padažnėjęs šlapinimasis – galimi cukrinio diabeto simptomai;
- krūtinės skausmas, greitas ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, dusulys ramybėje ar fizinio krūvio metu, skysčių susikaupimas organizme su kojų, čiurnų ir pėdų patinimu, nuovargis - galimi širdies raumens sutrikimų (miokardito) simptomai;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- apsunkintas kvėpavimas (dusulys);
- dusulys, kosulys ar krūtinės skausmas – galimi plaučių sutrikimų (pneumonito) simptomai;

- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, jautrus pilvas – galimi kasos sutrikimų (pankreatito) simptomai;
- burnos pūslelės ir opos su dantenų uždegimu (stomatitas);
- viduriavimas ar dažnesnis nei įprasta tuštinimasis, juodos, deguto spalvos, lipnios išmatos, kraujas ar gleivės išmatose, stiprus pilvo skausmas ar maudimas – galimi žarnyno sutrikimų (kolito) simptomai;
- šleikštulys (pykinimas), vėmimas, apetito nebuvimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, kraujavimas ar kraujosruvos, atsirandančios lengviau nei įprasta – galimi kepenų sutrikimų (hepatito) simptomai;
- niežėjimas (*pruritus*);
- sąnarių skausmas, sustingimas, patinimas ar paraudimas, sumažėjusi sąnarių judrumo amplitudė – galimi sąnarių sutrikimų (artrito) simptomai;
- padidėjęs kepenų fermento šarminės fosfatazės lygis kraujyje;
- šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, karščio pylimas, dusulys ar švokštimas, svaigulys ar karščiavimas, kurie gali pasireikšti infuzijos metu arba iki 24 valandų po infuzijos pabaigos – galimi su infuzija susijusių reakcijų simptomai;
- aukštas šių fermentų kiekis kraujyje: alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės;
- aukštas bilirubino kiekis kraujyje;
- aukštas kreatino kinazės ir kreatinino kiekis kraujyje;
- aukštas gliukozės kiekis kraujyje;
- aukštas kalio kiekis kraujyje;
- žemas kalio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Liga, kuria sergant imuninė sistema puola liaukas, išskiriančias kūno drėkinimo skysčius, pvz., ašaras ir seiles (Sjogreno [Sjögren] sindromas);
- nuovargis, apatinės kaklo srities patinimas, priekinės gerklės srities skausmas – galimi skydliaukės sutrikimų (tiroidito) simptomai;
- antinksčių nepakankamumas (sutrikimas, kai antinksčiai negamina pakankamai tam tikrų hormonų);
- dažnas galvos skausmas, regos pokyčiai (prastas matymas arba dvejinimasis akyse), nuovargis ir (arba) silpnumas, sumišimas, sumažėjęs kraujospūdis, svaigulys – galimi hipofizės negalavimų (hipofizito) simptomai;
- akių paraudimas, skausmas ir patinimas – galimi po akių baltymu esančio sluoksnio – kraujagyslinio dangalo – negalavimų (uveito) simptomai;
- pasikeitę šlapimo kiekis ar spalva, skausmingas šlapinimasis, skausmas inkstų srityje – galimi inkstų sutrikimų (nefrito) simptomai;
- raumenų skausmas, sustingimas, silpnumas, krūtinės ląstos skausmas ar stiprus nuovargis – galimi raumenų sutrikimų (miozito) simptomai;
- odos spalvos pakitimas (vitiligo liga [baltmė]);
- aukštas limfocitų kiekis kraujyje;
- žemas albumino kiekis kraujyje;
- aukštas šarminės fosfatazės kiekis kraujyje;
- žemas gliukozės kiekis kraujyje;
- aukštas natrio kiekis kraujyje;

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Būklė, kuriai esant imuninė sistema gamina per daug kitais atvejais normalių su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Simptomai gali būti karščiavimas, odos išbėrimas, limfmazgių patinimas, kvėpavimo sunkumai, lengvai atsirandančios kraujosruvos (hemofagocitinė limfohistiozitozė)
- Smegenų uždegimas, kuris gali sukelti sumišimą, karščiavimą, atminties sutrikimus arba priepuolius (encefalitas);
- sunkus nervų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti pasunkėjęs kvėpavimas, dilgčiojimo ar dūrimo pojūtis rankų pirštuose, kojų pirštuose, čiurnose ar riešuose, kojų silpnumas, kuris kyla aukštyne, nestabili eisena arba negalėjimas vaikščioti ar lipti laiptais, pasunkėję veido judesiai, įskaitant kalbėjimą, kramtymą ar rijimą, dvejinimasis akyse ar negalėjimas pajudinti akių,

- negalėjimas kontroliuoti šlapinimosi ar tuštinimosi, pagreitėjęs širdies susitraukimų ritmas ir paralyžius – galimi vadinamojo Gijeno-Bare (*Guillain-Barre*) sindromo simptomai;
- raumenų silpnumas ir nuovargis (sunkioji miastenija);
- krūtinės skausmas, karščiavimas, kosulys, tankus širdies plakimas– galimi širdį supančios membranos negalavimų (perikardito) simptomai;
- niežtinti arba besilupanti oda, odos opos – galimi sunkios odos reakcijos simptomai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškų bet kuris iš anksčiau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių.

Tevimbra vartojimą reikia nutraukti ir skubiai kreiptis medicininės pagalbos, jeigu pastebite vieną iš toliau nurodytų simptomų:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- rausvi neiškilę taikinio formos arba apskriti ploteliai ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslelėmis, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose arba prie akių. Šie sunkūs odos išbėrimai prieš tai gali pasireikšti karščiavimu ir gripą primenančiais simptomais (TEN).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tevimbra

Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas yra atsakingas už šio vaisto laikymą ir teisingą nesuvartoto vaisto sunaikinimą. Toliau pateikta informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 10 dienų (240 valandų) laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 10 dienų (240 valandų) laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C), sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant.

Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Nelaikykite nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies ir nevartokite jos pakartotinai. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tevimbra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tislelizumabas. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg tislelizumabo.
- Kiekviename flakone (10 ml koncentrato) yra 100 mg tislelizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas (žr. 2 skyriuje „Tevimbra sudėtyje yra natrio“), citrinų rūgštis monohidratas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

Tevimbra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tevimbra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

Tevimbra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra po 1 flakoną, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 2 flakonus (2 pakuotės po 1 flakoną).

Registruotojas

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija
Tel. +353 1 566 7660
El. paštas: beone.ireland@beonemed.com

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Tevimbra flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Kiekviename flakone yra 100 mg tislelizumabo.

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis aseptikos sąlygų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Paimkite reikiamą skaičių flakonų iš šaldytuvo, stenkitės jų nesupurtyti.
- Prieš ruošimą apžiūrėkite kiekvieną flakoną ir įsitikinkite, kad juose nėra dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Nevartokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar pakitusi jo spalva.
- Švelniai apverskite flakonus jų nepurtydami. Įtraukite reikiamą tūrį iš flakono (-ų) į švirkštą ir suleiskite į intraveninei infuzijai skirtą maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų 2-5 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą švelniai vartydami maišelį, kad išvengtumėte putų susidarymo ar tirpalo susisluoksniavimo.

Suleidimas

- Praskiestą Tevimbra infuzinį tirpalą reikia suleisti į veną infuzijos būdu, naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2-0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru, kurio paviršiaus plotas yra maždaug 10 cm².
- Skiriant po 200 mg kas 3 savaites, pirmąją infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

Pradinė 400 mg Tevimbra dozė turi būti sulašinama per 120 minučių (per 90 minučių, jeigu ji skiriama kaip tolesnis gydymas po 200 mg dozės kas 3 savaites). Jeigu ji buvo gerai toleruojama, antrą infuziją galima sulašinti per 60 minučių. Jeigu antroji infuzija buvo gerai toleruojama, paskesnes infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.

- Kitų vaistinių preparatų negalima skirti kartu per tą pačią infuzinę sistemą.
- Tevimbra draudžiama į veną suleisti greitai arba boliusu.
- Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 10 dienų (240 valandų) laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 10 dienų (240 valandų) laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C), sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį). Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą vaistinį preparatą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas.
- Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.
- Nesuvartotą flakone likusią tirpalo dalį reikia išmesti.
- Infuzijos pabaigoje infuzinę sistemą būtina praplauti.
- Tevimbra flakonai, skirti tik vienkartiniam vartojimui.