**BILAGA I**

**PRODUKTRESUMÉ**

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg tislelizumab.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab är en Fc-modifierad humaniserad monoklonal antikropp av IgG4-typ (immunglobulin G4) framställd i rekombinanta ovarieceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1,6 mg natrium och 0,2 mg polysorbat 20 (E432).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar till något opaliserande, färglös till svagt gul lösning.

Lösningens pH är cirka 6,5 och osmolalitet cirka 270 till 330 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Tevimbra, i kombination med pemetrexed och platinainnehållande kemoterapi, är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp vars tumörer har PD-L1-uttryck på ≥ 50 % av tumörcellerna utan EGFR- eller ALK-positiva mutationer och som har:

- lokalt avancerad NSCLC och inte är lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller
- metastaserad NSCLC.

Tevimbra, i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel, är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med NSCLC av skivepiteltyp som har:

- lokalt avancerad NSCLC och inte är lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller
- metastaserad NSCLC.

Tevimbra som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare platinabaserad behandling. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC ska även ha fått målriktade behandlingar innan de får tislelizumab.

Småcellig lungcancer (SCLC)

Tevimbra, i kombination med etoposid och platinabaserad kemoterapi, är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd SCLC.

Adenokarcinom i magsäcken eller esofagogastriska förbindelsen (G/GEJ)

Tevimbra i kombination med platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med HER-2-negativ lokalt avancerad, icke-resektabel eller metastaserad adenokarcinom i magsäcken eller esofagogastriska förbindelsen (G/GEJ) vars tumörer har PD-L1-uttryck med poäng för tumörområdespositivitet (TAP) ≥ 5 % (se avsnitt 5.1).

Esofaguscancer av skivepiteltyp (OSCC)

Tevimbra i kombination med platinabaserad kemoterapi är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad OSCC vars tumörer har PD-L1-uttryck med en TAP-poäng på ≥ 5 % (se avsnitt 5.1).

Tevimbra som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad OSCC efter tidigare platinabaserad kemoterapi.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

Tevimbra behandling måste sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

PD-L1-analys

Om det anges i indikationen ska val av patient för behandling med Tevimbra baserat på tumörcellens PD-L1-uttryck bedömas genom CE-märkt *in vitro*-diagnostik (IVD) för motsvarande ändamål. Om CE-märkt IVD inte finns tillgängligt ska ett alternativt validerat test användas (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

*Tevimbra monoterapi*
Rekommenderad dos Tevimbra är 200 mg administrerat genom intravenös infusion en gång var 3:e vecka.

*Kombinationsbehandling med Tevimbra*
Den rekommenderade dosen av Tevimbra är 200 mg administrerat genom intravenös infusion en gång var tredje vecka, i kombination med kemoterapi.

När Tevimbra och kemoterapi administreras samma dag ska Tevimbra administreras före kemoterapin. Produktresumén för kemoterapiprodukten ska användas för dosering och för rekommendationer om användning av kortikosteroider som premedicinering för att förebygga kemoterapirelaterade biverkningar.

*Behandlingens längd*
Patienterna ska behandlas med Tevimbra fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 5.1).

*Uppehåll eller utsättning av behandling (se även avsnitt 4.4)*
Dosminskningar rekommenderas inte när Tevimbra ges som monoterapi eller i kombinationsbehandling. Uppehåll eller utsättning av behandlingen med Tevimbra ska göras baserat på säkerhet och tolerabilitet enligt beskrivning i tabell 1.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar finns i avsnitt 4.4.

**Tabell 1 Rekommenderade justeringar av behandling med Tevimbra**

| **Immunrelaterade biverkningar** | **Allvarlighet[1]** | **Justering av Tevimbra-behandling** |
|---|---|---|
| Pneumonit | Grad 2 | Uppehåll[2,3] |
| | Återkommande grad 2; grad 3 eller 4 | Permanent utsättning[3] |
| Hepatit | ALAT eller ASAT > 3 till 8 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 till 3 x ULN | Uppehåll[2,3] |
| | ALAT eller ASAT > 8 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN | Permanent utsättning[3] |
| Hudutslag | Grad 3 | Uppehåll[2,3] |
| | Grad 4 | Permanent utsättning[3] |
| Allvarlig kutan biverkning (SCAR) | Vid misstänkt SCAR, inklusive SJS eller TEN | Uppehåll[2,3]<br>Vid misstänkt SJS eller TEN ska behandlingen inte återupptas om inte SJS/TEN har uteslutits i konsultation med specialist. |
| | Bekräftad SCAR, inklusive SJS eller TEN | Permanent utsättning |
| Kolit | Grad 2 eller 3 | Uppehåll[2,3] |
| | Återkommenade grad 3; grad 4 | Permanent utsättning[3] |
| Myosit/rabdomyolys | Grad 2 eller 3 | Uppehåll[2,3] |
| | Återkommande grad 3; grad 4 | Permanent utsättning[3] |
| Hypotyreos | Grad 2, 3 eller 4 | Hypotyreos kan behandlas med hormonsubstitution utan behandlingsavbrott. |
| Hypertyreos | Grad 3 eller 4 | Uppehåll[2]<br>Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på tyreostatika, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut. |
| Binjurebarksinsufficiens | Grad 2 | Överväg behandlingsuppehåll tills tillståndet är under kontroll med HRT. |
| | Grad 3 eller 4 | Uppehåll[3]<br>Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på HRT, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut.[3] |

| | | |
|---|---|---|
| Hypofysit | Grad 2 | Överväg behandlingsuppehåll tills tillståndet är under kontroll med HRT. |
| | Grad 3 eller 4 | Uppehåll[2,3]<br>Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på HRT, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut.[3] |
| Diabetes mellitus typ 1 | Diabetes mellitus typ 1 med hyperglykemi grad ≥ 3 (glukos > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller med ketoacidos | Uppehåll<br>Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 med insulinbehandling, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas när metabol kontroll har uppnåtts. I annat fall ska behandlingen sättas ut. |
| Nefrit med nedsatt njurfunktion | Grad 2 (kreatinin > 1,5 till 3 x baslinjevärdet eller > 1,5 till 3 x ULN) | Uppehåll[2,3] |
| | Grad 3 (kreatinin > 3 x baslinjevärdet eller > 3 till 6 x ULN) eller grad 4 (kreatinin > 6 x ULN) | Permanent utsättning[3] |
| Myokardit | Grad 2, 3 eller 4 | Permanent utsättning[3] |
| Neurologiska toxiciteter | Grad 2 | Uppehåll[2,3] |
| | Grad 3 eller 4 | Permanent utsättning[3] |
| Pankreatit | Pankreatit grad 3 eller förhöjt serumamylas eller -lipas av grad 3 eller 4 (> 2 x ULN) | Uppehåll[2,3] |
| | Grad 4 | Permanent utsättning[3] |
| Övriga immunrelaterade biverkningar | Grad 3 | Uppehåll[2,3] |
| | Återkommande grad 3; grad 4 | Permanent utsättning[3] |
| **Övriga läkemedelsbiverkningar** | | |
| Infusionsrelaterade reaktioner | Grad 1 | Överväg premedicinering som profylax med tanke på infusionsreaktioner.<br>Minska infusionshastigheten med 50 %. |
| | Grad 2 | Avbryt infusionen.<br>Återuppta infusion om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1, samt minska infusionshastigheten med 50 %. |
| | Grad 3 eller 4 | Permanent utsättning |

ALAT = alaninaminotransferas, ASAT = aspartataminotransferas, HRT= hormonsubstitution, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toxisk epidermal nekrolys, ULN = övre normalvärdet

[1] Toxicitet graderad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Hypofysit graderad enligt NCI-CTCAE v5.0.

[2] Återuppta behandling hos patienter med komplett eller partiell resolution (grad 0 till 1) efter nedtrappning av kortikosteroider under minst 1 månad. Sätt ut permanent om varken komplett eller partiell resolution uppnåtts inom 12 veckor efter insättning av kortikosteroider, eller om prednison inte kan reduceras till ≤ 10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av kortikosteroider.

[3] Initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning till ≤ 10 mg/dag (eller motsvarande) under minst 1 månad rekommenderas, med undantag för pneumonit då en initial dos på 2 till 4 mg/kg/dag rekommenderas.

*Särskilda populationer*
*Pediatrisk population*
Säkerhet och effekt för Tevimbra för patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

*Äldre*
Dosen behöver inte justeras för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.8).

*Nedsatt njurfunktion*
Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Data om patienter med gravt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att möjliggöra dosrekommendationer för denna population (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt leverfunktion*
Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion är alltför begränsade för att möjliggöra dosrekommendationer för denna population (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Tevimbra är endast avsett för intravenös användning. Det ska ges som infusion och får inte ges som intravenös push- eller bolusinjektion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den första infusionen ska administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter. Infusionen ska ges via intravenös slang med inbyggt eller monterat sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer.

Inga andra läkemedel får blandas in eller ges samtidigt via samma infusionsslang.

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Bedömning av PD-L1-status

Vid bedömning av tumörens PD-L1-status är det viktigt att en väl validerad metod används för att minimera falskt negativa eller falskt positiva resultat.

Patientkort

Patienter som behandlas med Tevimbra måste förses med ett patientkort där de informeras om riskerna för immunrelaterade biverkningar under behandlingen med Tevimbra (se även bipacksedeln).

Förskrivande läkare måste informera patienten om riskerna med immunrelaterade biverkningar under behandlingen med Tevimbra.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, även med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling med tislelizumab (se avsnitt 4.8). De flesta förbättrades vid avbruten behandling med tislelizumab, administrering av kortikosteroider och/eller stödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också rapporterats efter den sista dosen tislelizumab. Immunrelaterade biverkningar i mer än ett organsystem kan förekomma samtidigt.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska en noggrann utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker, inklusive infektion. Baserat på biverkningens svårighetsgrad ska tislelizumab sättas ut och kortikosteroider administreras (se avsnitt 4.2). Baserat på begränsade data från kliniska studier kan administrering av andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas hos patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kan kontrolleras med kortikosteroider (se avsnitt 4.2 och 4.8). Vid förbättring till grad ≤ 1 ska kortikosteroiderna trappas ner under minst 1 månad.

*Immunrelaterad pneumonit*
Immunrelaterad pneumonit, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Patienter med misstänkt pneumonit ska utredas med röntgen och infektiös eller sjukdomsrelaterad etiologi ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad pneumonit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Immunrelaterad hepatit*
Immunrelaterad hepatit, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hepatit och förändrad leverfunktion. Leverfunktionstester ska utföras vid baslinjen och regelbundet under behandlingen.

Patienter med immunrelaterad hepatit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Immunrelaterade hudreaktioner*
Immunrelaterat hudutslag eller dermatit har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende misstänkta hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Baserat på hudreaktionernas svårighetsgrad ska antingen uppehåll göras eller behandlingen med tislelizumab sättas ut permanent enligt rekommendationerna i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), några av dem med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på SCAR (t.ex. prodromalsymtom som feber, influensaliknande symtom, slemhinnelesioner eller progredierande hudutslag) och andra orsaker ska uteslutas. Vid misstänkt SCAR, ska uppehåll göras i behandlingen med tislelizumab och patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling. Om SCAR konstateras ska tislelizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

*Immunrelaterad kolit*
Immunrelaterad kolit, ofta i samband med diarré, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på kolit. Infektiös och sjukdomsrelaterad etiologi ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad kolit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Immunrelaterade endokrinopatier*
Immunrelaterade endokrinopatier som sköldkörtelsjukdomar, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetes mellitus typ 1, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Dessa patienter kan behöva stödjande behandling beroende på den specifika endokrina rubbningen. Långtidsbehandling med hormonsubstitution (HRT) kan krävas vid immunrelaterade endokrinopatier.

Patienter med immunrelaterade endokrinopatier ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Sköldkörtelrubbningar*
Sköldkörtelrubbningar som tyreoidit, hypotyreos och hypertyreos har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende förändrad sköldkörtelfunktion och kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbning (vid behandlingsstarten, regelbundet under behandlingen samt på indikation baserat på klinisk bedömning). Hypotyreos kan behandlas med hormonsubstitution utan att behandlingen avbryts och utan kortikosteroider. Hypertyreos kan behandlas symtomatiskt (se avsnitt 4.2).

*Binjurebarksinsufficiens*
Binjurebarksinsufficiens har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på binjurebarksinsufficiens. Övervakning av binjurefunktion och hormonnivåer ska övervägas. Kortikosteroider och hormonsubstitution ska ges på klinisk indikation (se avsnitt 4.2).

*Hypofysit*
Hypofysit har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit/hypopituitarism. Övervakning av hypofysfunktion och hormonnivåer ska övervägas. Kortikosteroider och hormonsubstitution ska ges på klinisk indikation (se avsnitt 4.2).

*Diabetes mellitus typ 1*
Diabetes mellitus typ 1, inklusive diabetisk ketoacidos, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och andra tecken och symtom på diabetes. Insulin ska ges mot typ 1-diabetes. Hos patienter med allvarlig hyperglykemi eller ketoacidos (grad ≥ 3) ska uppehåll göras i behandlingen med tislelizumab och blodsockersänkande behandling ges (se avsnitt 4.2). Behandlingen med tislelizumab kan återupptas när metabol kontroll uppnåtts.

*Immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion*
Immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende förändrad njurfunktion (förhöjt serumkreatinin) och andra orsaker till nedsatt njurfunktion ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Övriga immunrelaterade biverkningar*
Andra kliniskt betydelsefulla immunrelaterade biverkningar som rapporterats med tislelizumab är myosit, myokardit, artrit, polymyalgia reumatika, perikardit, icke-infektiös cystit, immuntrombocytopeni, encefalit, myastenia gravis, Sjögrens syndrom och Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt 4.8).

Patienter med andra immunrelaterade biverkningar ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

*Avstötning av solida organtransplantat*
Avstötning av solida organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med tislelizumab kan öka risken för

avstötning av solida organ hos transplanterade patienter. Fördelen med behandling med tislelizumab för dessa patienter ska vägas mot risken för eventuell organavstötning.

*Hemofagocyterande lymfohistiocytos*
Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) har rapporterats hos patienter som fått tislelizumab (se avsnitt 4.8). HLH är ett livshotande syndrom som kännetecknas av feber, hudutslag, lymfadenopati, lever- och/eller splenomegali och cytopenier. Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på HLH. Vid misstänkt HLH måste tislelizumab sättas ut för en fullständig diagnostisk undersökning och behandling för HLH sättas in. Om HLH bekräftas ska administrering av tislelizumab sättas ut.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (grad 3 eller högre) har rapporterats hos patienter som fått tislelizumab (se avsnitt 4.8). Efter godkännande för försäljning har fall av anafylaxi rapporterats, inklusive anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner.

Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med någon av följande sjukdomar exkluderades från kliniska studier: ECOG-funktionsstatus vid baslinjen på 2 eller högre; aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser; aktiv autoimmun sjukdom eller anamnes på autoimmun sjukdom som kan recidivera; något tillstånd som krävt systemisk behandling med antingen kortikosteroider (prednison > 10 mg/dag eller motsvarande) eller andra immunhämmare under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; aktiv eller obehandlad hiv; obehandlade bärare av hepatit B eller C; anamnes på interstitiell lungsjukdom; administrering av levande vaccin under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; infektion som krävt systemisk behandling under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; anamnes på allvarlig överkänslighet mot annan monoklonal antikropp. Om uppgifter saknas ska tislelizumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrann bedömning av det individuella nytta/riskförhållandet.

Patienter som står på saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium per ml. Detta läkemedel innehåller 16 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 0,8 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Tevimbra ska spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta ska tas i beaktande för patienter som står på en kontrollerad natriumdiet (se avsnitt 6.6).

Polysorbat 20
Detta läkemedel innehåller 0,2 mg polysorbat 20 per ml koncentrat, motsvarande 4 mg per två 10 ml injektionsflaskor för en enstaka infusion med Tevimbra. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Detta bör beaktas hos patienter med kända allergier.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tislelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som elimineras från cirkulationen genom katabolism. Av denna anledning har inga formella studier av farmakokinetiska interaktioner utförts. Eftersom monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450- (CYP-)enzymer eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer förväntas inte hämning eller induktion av dessa enzymer genom samtidig administrering av andra läkemedel påverka tislelizumabs farmakokinetik.

Användning av systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva läkemedel vid baslinjen, innan behandlingen med tislelizumab inleds, undantaget låga doser av en systemisk kortikosteroid

(prednison 10 mg/dag eller motsvarande), ska undvikas på grund av potentiell interferens med farmakodynamisk aktivitet och effekt av tislelizumab. Systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas efter behandlingsstarten med tislelizumab för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4). Kortikosteroider kan även användas som premedicinering när tislelizumab ges i kombination med kemoterapi, som antiemetisk profylax och/eller för att lindra biverkningar relaterade till kemoterapi.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Tislelizumab ska inte användas till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tislelizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod (med mindre än 1 % graviditeter) under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen tislelizumab.

Graviditet

Det finns inga data om användning av tislelizumab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism kan tislelizumab orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna.

Inga djurstudier av reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med tislelizumab. I murina modeller av dräktighet har blockering av PD-1/PD-L1-signalvägen visat sig inverka på toleransen för fostret och resultera i ökade fosterförluster.

Humant IgG4 (immunglobulin) passerar placentabarriären. Eftersom tislelizumab är en IgG4-variant kan det därför föras över från modern till fostret. Kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster.

Tislelizumab ska användas under graviditet endast då det kliniska tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tislelizumab.

Amning

Det är okänt om tislelizumab utsöndras i bröstmjölk. Även läkemedlets effekt på ammade nyfödda/spädbarn och på mjölkproduktionen är okänd.

På grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Tevimbra hos ammade nyfödda/spädbarn ska kvinnor rådas att avstå från amning under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga om tislelizumabs eventuella effekter på fertiliteten. Inga reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska studier har utförts på tislelizumab. I en 3-månadersstudie av toxicitet vid upprepad dosering sågs inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos cynomolgusapor av han- eller honkön när tislelizumab gavs i doser om 3, 10 eller 30 mg/kg varannan vecka i 13 veckor (7 administreringar) (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tevimbra har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos vissa patienter har trötthet rapporterats efter administrering av tislelizumab (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för tislelizumab som monoterapi baseras på sammanslagna data för 1 952 patienter med olika tumörtyper som fått 200 mg tislelizumab var 3:e vecka. De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) var anemi (27,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (24,7 %), trötthet (24,6 %) och förhöjt alaninaminotransferas (22,0 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 (≥ 2 %) var anemi (4,8 %), förhöjt aspartataminotransferas (3,7 %), pneumoni (3,6 %), hyponatremi (2,9 %), ökat bilirubin i blodet (2,8 %), hypertoni (2,4 %), och trötthet (2,1 %). Biverkningar som ledde till döden förekom hos 1,0 % av patienterna. Biverkningarna som ledde till döden var pneumoni (0,61 %), pneumonit (0,10 %), hepatit (0,10 %), trombocytopeni (0,05 %), dyspné (0,05 %) och minskad aptit (0,05 %). Bland de 1 952 patienterna exponerades 40,7 % för tislelizumab i mer än 6 månader och 24,7 % exponerades i mer än 12 månader.

Säkerhetsprofilen för tislelizumab i kombination med kemoterapi baseras på data från 1 950 patienter med flera olika tumörtyper som fått 200 mg tislelizumab var tredje vecka, med undantag för studie BGB A317-315 där patienterna även fick tislelizumab vid en dos på 400 mg en gång var sjätte vecka som adjuvant behandling efter neoadjuvant behandling och kirurgi. De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) var neutropeni (71,6 %), anemi (67,2 %), trombocytopeni (48,7 %), illamående (43,3 %), trötthet (40,8 %), minskad aptit (40,1 %), förhöjt alaninaminotransferas (30,6 %), förhöjt aspartataminotransferas (30,3 %), hudutslag (21,4 %) och diarré (20,3 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 (≥ 2 %) var neutropeni (45,2 %), anemi (14,5 %), trombocytopeni (14,1 %), hyponatremi (4,6 %), hypokalemi (4,5 %), trötthet (4,2 %), pneumoni (4,0 %), lymfopeni (3,1 %), hudutslag (2,9 %), minskad aptit (2,6 %), förhöjt aspartataminotransferas (2,2%), förhöjt alaninaminotransferas (2,1 %). Biverkningar som ledde till döden förekom hos 1,3 % av patienterna. Biverkningarna som ledde till döden var pneumoni (0,50 %), pneumonit (0,30 %), dyspné (0,20 %), myokardit (0,20 %), hepatit (0,05 %), trombocytopeni (0,05 %), kolit (0,05 %), hypokalemi (0,05 %) och myosit (0,05 %). Bland de 1 950 patienterna exponerades 56,5 % för tislelizumab i 6 månader eller längre och 31,9 % exponerades i 12 månader eller längre.

Biverkningstabell

I tabell 2 redovisas de biverkningar som rapporterats i ett sammanslaget dataset av patienter behandlade med Tevimbra som monoterapi (N = 1 952) och i kombination med kemoterapi (N = 1 950). Biverkningarna listas enligt MedDRA-systemet för organsystem. Inom varje organsystem redovisas biverkningar med fallande frekvens. Frekvenskategorierna för varje biverkning definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2 Biverkningar av Tevimbra som monoterapi (N = 1 952) och i kombination med kemoterapi (N = 1 950)**

| | Tislelizumab som monoterapi N = 1 952 | Tislelizumab plus kemoterapi N = 1 950 |
|---|---|---|
| **Biverkningar** | **Frekvens (Alla grader)** | **Frekvenskategori (alla grader)** |
| **Infektioner och infestationer** | | |
| Pneumoni[1] | Vanliga* | Mycket vanliga* |
| **Blodet och lymfsystemet** | | |
| Anaemi[2] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Trombocytopeni[3] | Mycket vanliga* | Mycket vanliga* |
| Neutropeni[4] | Vanliga | Mycket vanliga |
| Lympfopeni[5] | Vanliga | Mycket vanliga |
| Hemofagocyterande lymfohistiocytos | Ingen känd frekvens | Sällsynta |
| **Immunsystemet** | | |
| Sjögrens syndrom | # | Mindre vanliga |
| **Endokrina systemet** | | |
| Hypotyreos[6] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Hypertyreos[7] | Vanliga | Vanliga |
| Tyreodit[8] | Vanliga | Mindre vanliga |
| Binjurebarkinsufficiens[9] | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| Hypofysit[10] | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| **Metabolism och nutrition** | | |
| Hyperglykemi[11] | Vanliga | Mycket vanliga |
| Hyponatremi[12] | Vanliga | Mycket vanliga |
| Hypokelami[13] | Vanliga | Mycket vanliga* |
| Diabetes mellitus[14] | Mindre vanliga | Vanliga |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | | |
| Guillain-Barrés syndrom | Sällsynta | Sällsynta |
| Encefalit[15] | # | Sällsynta |
| Myastenia gravis | # | Sällsynta |
| **Ögon** | | |
| Uveit[16] | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| **Hjärtat** | | |
| Myokardit[17] | Mindre vanliga | Vanliga* |
| Perikardit | Mindre vanliga | Sällsynta |
| **Blodkärl** | | |
| Hypertoni[18] | Vanliga | Vanliga |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | | |
| Hosta | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Dyspné | Vanliga* | Vanliga* |
| Pneumonit[19] | Vanliga* | Vanliga* |
| **Magtarmkanalen** | | |
| Illamående | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Diarré[20] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Stomatit[21] | Vanliga | Vanliga |
| Pankreatit[22] | Mindre vanliga | Vanliga |
| Kolit[23] | Mindre vanliga | Vanliga |
| Celiaki | Sällsynta | # |
| **Lever och gallvägar** | | |
| Hepatit[24] | Vanliga* | Vanliga* |

| | | |
|---|---|---|
| **Hud och subkutan vävnad** | | |
| Utslag[25] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Klåda | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Vitiligo[26] | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| Erythema multiforme | Mindre vanliga | Sällsynta |
| Stevens Johnsons syndrom | Sällsynta | # |
| Toxisk epidermal nekrolys[27] | Ingen känd frekvens* | Ingen känd frekvens* |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | | |
| Artralgi | Vanliga | Mycket vanliga |
| Myalgi | Vanliga | Vanliga |
| Myosit[28] | Mindre vanliga | Mindre vanliga* |
| Artrit[29] | Mindre vanliga | Vanliga |
| **Njurar- och urinvägar** | | |
| Nefrit[30] | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| Icke-infektiös cystit[31] | Sällsynta | # |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | | |
| Trötthet[32] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Pyrexi[33] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Minskad aptit | Mycket vanliga* | Mycket vanliga |
| **Undersökningar** | | |
| Förhöjt aspartataminotransferas | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Förhöjt alaninaminotransferas | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Förhöjt blodbilirubin[34] | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet | Vanliga | Vanliga |
| Förhöjt kreatinin i blodet | Vanliga | Mycket vanliga |
| **Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer** | | |
| Infusionsrelaterad reaktion[35] | Vanliga | Vanliga |

[1] Pneumoni inkluderar de rekommenderade termerna pneumoni, nedre luftvägsinfektion, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bakteriell pneumoni, pneumoni orsakad av svamp, pneumocystis jirovecii pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, candidapneumoni, mykoplasmapneumoni, stafylokockpneumoni och viruspneumoni.

[2] Anemi inkluderar de rekommenderade termerna anemi och minskat hemoglobin.

[3] Trombocytopeni inkluderar de rekommenderade termerna trombocytopeni, minskat trombocytantal och immuntrombocytopeni.

[4] Neutropeni inkluderar de rekommenderade termerna neutropeni och minskat neutrofilantal.

[5] Lymfopeni inkluderar de rekommenderade termerna lymfopeni, minskat lymfocytantal och minskad lymfocytprocent.

[6] Hypotyreos inkluderar de rekommenderade termerna hypotyreos, förhöjda anti-tyreoidea-antikroppar, immunmedierad hypotyreos, sänkta tyreoideahormoner, sänkt tyroxin, sänkt fritt tyroxin, sänkt fritt trijodtyronin, sänkt trijodtyronin, primär hypotyreos, central hypotyreos och sänkt tyroxin.

[7] Hypertyreos inkluderar de rekommenderade termerna sänkt tyreoideastimulerande hormon i blodet, hypertyreos, immunmedierad hypertyreos, förhöjt fritt tyroxin, förhöjt tyroxin, förhöjt fritt trijodtyronin och förhöjt trijodtyronin.

[8] Tyreoidit inkluderar de rekommenderade termerna tyreoidit, autoimmun tyreoidit, immunmedierad tyreoidit, tyst tyreoidit och subakut tyreoidit.

[9] Binjurebarksinsufficiens inkluderar de rekommenderade termerna Addisons sjukdom, binjurebarksinsufficiens, glukokortikoidbrist, immunmedierad binjurebarkinsufficiens, primär binjurebarksinsufficiens och sekundär binjurebarksinsufficiens.

[10] Hypofysit inkluderar de rekommenderade termerna hypofysit och hypopituitarism.

[11] Hyperglykemi inkluderar de rekommenderade termerna hyperglykemi och förhöjt blodglukos.

[12] Hyponatremi inkluderar de rekommenderade termerna hyponatremi och minskad mängd natrium i blodet.

[13] Hypokalemi inkluderar de rekommenderade termerna hypokalemi och minskad mängd kalium i blodet.

[14] Diabetes mellitus inkluderar de rekommenderade termerna diabetes mellitus, diabetesketoacidos, diabetisk ketos, ketoacidos, diabetes mellitus typ 1 och latent autoimmun diabetes hos vuxna.

[15] Encefalit inkluderar den rekommenderade termen immunmedierad encefalit.

[16] Uveit inkluderar de rekommenderade termerna korioretinit, iridocyklit, uveit och irit.

[17] Myokardit inkluderar de rekommenderade termerna myokardit, immunmedierad myokardit och autoimmun myokardit.
[18] Hypertoni inkluderar de rekommenderade termerna hypertoni, förhöjt blodtryck och primär hypertoni.
[19] Pneumonit inkluderar de rekommenderade termerna pneumonit, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom och organiserande pneumoni.
[20] Diarré inkluderar de rekommenderade termerna diarré och frekvent avföring.
[21] Stomatit inkluderar de rekommenderade termerna stomatit, munsår, sår på munslemhinnan och aftös stomatit.
[22] Pankreatit inkluderar de rekommenderade termerna förhöjt amylas, förhöjt lipas, pankreatit och akut pankreatit.
[23] Kolit inkluderar de rekommenderade termerna autoimmun kolit, kolit, ulcerös kolit och immunmedierad enterokolit.
[24] Hepatit inkluderar de rekommenderade termerna hepatit, läkemedelsinducerad leverskada, hepatotoxicitet, onormal leverfunktion, immunmedierad hepatit, leverskada och autoimmun hepatit.
[25] Hudutslag inkluderar de rekommenderade termerna hudutslag, makulopapulärt utslag, eksem, erytematöst utslag, dermatit, akut febril neutrofil dermatos, autoimmun dermatit, allergisk dermatit, exfoliativ dermatit, papulärt utslag, urtikaria, erytem, hudexfoliering, läkemedelsutslag, makulärt utslag, psoriasis, pustulärt utslag, akneiform dermatit, pruritiskt utslag, likenoid keratos, handeksem, immunmedierad dermatit, follikulärt utslag, erythema nodusum och pemfigoid.
[26] Vitiligo inkluderar de rekommenderade termerna leukoderma depigmentering i huden, hypopigmentering i huden och vitiligo.
[27] Erfarenhet efter godkännande för försäljning.
[28] Myosit inkluderar de rekommenderade termerna myosit, rabdomyolys och immunmedierad myosit.
[29] Artrit inkluderar de rekommenderade termerna artrit, polyartrit och immunmedierad artrit.
[30] Nefrit inkluderar de rekommenderade termerna nefrit, fokal segmentell glomeruloskleros, membranös glomerulonefrit, immunmedierad njursjukdom, tubulointerstitiell nefrit och immunmedierad nefrit.
[31] Icke-infektiös cystit inkluderar de rekommenderade termerna icke-infektiös cystit och immunmedierad cystit. Efter godkännande för försäljning har fall av immunmedierad cystit rapporterats.
[32] Trötthet inkluderar de rekommenderade termerna fatigue, asteni, sjukdomskänsla, fysisk dekonditionering och letargi.
[33] Pyrexi inkluderar de rekommenderade termerna förhöjd kroppstemperatur och pyrexi.
[34] Förhöjt blodbilirubin inkluderar de rekommenderade termerna förhöjt blodbilirubin, förhöjt konjugerat bilirubin, förhöjt okonjugerat blodbilirubin och hyperbilirubinemi.
[35] Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar de rekommenderade termerna anafylaktisk reaktion, frossa, kornealt ödem, allergisk dermatit, läkemedelsutslag, läkemedelsöverkänslighet, ansiktsödem, gingival svullnad, överkänslighet, larynxhinder, larynxödem, läppödem, läppsvullnad, svullnad i munnen, allergisk prurit, hudutslag, erytematöst hudutslag, makulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, allergisk rinit, ansiktssvullnad, tungödem, typ 1-överkänslighet, urtikaria, infusionsrelaterad reaktion och infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion.
* Även med dödlig utgång
\# Inte rapporterat i denna poolade sammanställning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedan beskrivs signifikanta läkemedelsbiverkningar av tislelizumab som monoterapi i kliniska studier. Uppgifter om signifikanta biverkningar av tislelizumab när det gavs i kombination med kemoterapi presenteras om kliniskt relevanta skillnader jämfört med tislelizumab som monoterapi hade noterats.

*Immunrelaterad pneumonit*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad pneumonit hos 5,1 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (1,3 %), grad 2 (2,1 %), grad 3 (1,3 %), grad 4 (0,3 %) och grad 5 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 4,1 månader (intervall: 1,0 dag till 55,0 månader), och medianduration från debut till resolution var 2,8 månader (intervall: 7,0 dagar till 33,7 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 1,8 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,9 % av patienterna. Pneumonit läkte ut hos 47,0 % av patienterna.

Bland patienter som behandlades med tislelizumab som monoterapi förekom pneumonit oftare hos patienter som tidigare fått thoraxstrålning (8,4 %) än hos patienter som inte hade fått thoraxstrålning (3,6 %).

Pneumonit förekom hos 11,2 % av patienterna med NSCLC som behandlades med tislelizumab i kombination med kemoterapi. Hos patienter med NSCLC som behandlades med tislelizumab som monoterapi förekom pneumonit hos 8,3 % av patienterna.

*Immunrelaterad hepatit*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad hepatit hos 1,2 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,2 %), grad 3 (0,6 %) och grad 4 (0,3 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 22,0 dagar (intervall: 1,0 dag till 4,1 månader), och medianduration från debut till resolution var 1,1 månader (intervall: 6,0 dagar till 6,6 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,3 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,8 % av patienterna på grund av immunrelaterad hepatit. Hepatit läkte ut hos 60,9 % av patienterna.

*Immunrelaterade hudbiverkningar*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterade hudbiverkningar hos 12,6 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (7,7 %), grad 2 (3,7 %), grad 3 (1,0 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,5 månader (intervall: 1,0 dag till 36,1 månader), och medianduration från debut till resolution var 1,1 månader (intervall: 1,0 dag till 36,7 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,3 % av patienterna. Hudbiverkningar läkte ut hos 72,0 % av patienterna.

Fall av SJS och TEN har rapporterats efter godkännande för försäljning, några med dödlig utgång (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*Immunrelaterad kolit*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad kolit hos 0,6 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 2 (0,4 %) och grad 3 (0,2 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 6,0 månader (intervall: 6,0 dagar till 26,5 månader), och medianduration från debut till resolution var 28,0 dagar (intervall: 9,0 dagar till 26,7 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,4 % av patienterna. Kolit läkte ut hos 81,8 % av patienterna.

*Immunrelaterad myosit/rabdomyolys*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad myosit/rabdomyolys hos 0,8 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,3 %), grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,5 månader (intervall: 15,0 dagar till 39,3 månader), och medianduration från debut till resolution var 1,2 månader (intervall: 5,0 dagar till 5,2 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,2 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,5 % av patienterna. Myosit/rabdomyolys gick i regress hos 75,0 % av patienterna.

*Immunrelaterade endokrinopatier*
*Sköldkörtelrubbningar*
Hypotyreos:
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypotyreos hos 13,8 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (6,4 %), grad 2 (7,3 %), grad 3 (0,1 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 4,0 månader (intervall: 1,0 dag till 29,9 månader). Medianduration från debut till biverkan avtagit var 2,1 månader (intervall: 2,0 dagar till 27,0 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,6 % av patienterna. Hypotyreos gick i regress hos 36,4 % av patienterna.

Hypertyreos:
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypertyreos hos 5,1 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (4,4 %) och grad 2 (0,7 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 2,1 månader (intervall: 6,0 dagar till 39,4 månader). Medianduration från debut till resolution var 1,4 månader (intervall: 8,0 dagar till 22,1 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,3 % av patienterna. Hypertyreos gick i regress hos 77,0 % av patienterna.

Tyreoidit:
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom tyreoidit hos 1,1 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,5 %) och grad 2 (0,6 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 2,0 månader (intervall: 14,0 dagar till 20,7 månader). Medianduration från debut till resolution var 2,0 månader (intervall: 20,0 dagar till 15,3 månader). Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,2 % av patienterna. Tyreoidit läkte ut hos 38,1 % av patienterna.

*Binjurebarksinsufficiens*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom binjurebarksinsufficiens hos 0,5 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 10,3 månader (intervall: 1,4 månader till 16,9 månader). Medianduration från debut till resolution var 1,9 månader (intervall: 30,0 dagar till 13,6 månader. Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,4 % av patienterna. Binjurebarksinsufficiens gick i regress hos 30,0 % av patienterna.

*Hypofysit*
Hos patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypofysit (grad 2) hos 0,3 % av patienterna.

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 9,0 månader (intervall: 22,0 dagar till 16,2 månader). Medianduration från debut till resolution var 2,3 månader (endast en händelse i regress). Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och inget uppehåll i behandlingen med tislelizumab gjordes hos någon patient. Hypofysit läkte ut hos 20 % av patienterna.

*Diabetes mellitus typ 1*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom diabetes mellitus typ 1 hos 0,6 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,3 %) och grad 3 (0,2 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 6,5 månader (intervall:1,1 månader till 36,1 månader). Medianduration från debut till resolution var 22,0 dagar (intervall: 5,0 dagar till 3,6 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,2 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,2 % av patienterna. Diabetes mellitus typ 1 läkte ut hos 8,3 % av patienterna.

*Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion hos 0,2 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,1 %) och grad 3 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,5 månader (intervall: 15,0 dagar till 12,1 månader). Medianduration från debut till resolution var 9,0 dagar (densamma för 2 utläkta händelser). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,1 % av patienterna. Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion gick tillbaka hos 50,0 % av patienterna.

*Immunrelaterad myokardit*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad myokardit hos 0,8 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,4 %), grad 2 (0,2 %), grad 3 (0,2 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,6 månader (intervall: 14,0 dagar till 33,6 månader), och medianduration från debut till resolution var 1,2 månader (intervall: 4,0 dagar till 15,6 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,4 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,4 % av patienterna. Myokardit läkte ut hos 60,0 % av patienterna.

Myokardit förekom hos 1,2 % av patienterna som behandlades med tislelizumab i kombination med kemoterapi, inklusive händelser av grad 5 (0,2 %).

*Klasseffekter av immuncheckpointhämmare*
Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av tislelizumab för behandling av exokrin pankreasinsufficiens.

*Infusionsrelaterade reaktioner*
Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 3,0 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 3 (0,1 %). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,1 % av patienterna.

Efter godkännande för försäljning har fall av anafylaxi rapporterats, inklusive anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock.

*Avvikande laboratorievärden*
Hos patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi var andelen patienter vars laboratorievärden förändrades från baslinjen till avvikande värden av grad 3 eller 4 som följer: 0,1 % för förhöjt hemoglobin, 4,4 % för sänkt hemoglobin, 0,9 % för minskat antal leukocyter, 8,9 % för minskat antal lymfocyter, 0,2 % för ökat antal lymfocyter, 2,1 % för minskat antal neutrofiler, 1,3 % för minskat antal trombocyter, 2,6 % för förhöjt alaninaminotransferas, 0,3 % för sänkt albumin, 2,7 % för förhöjt alkaliskt fosfatas, 4,8 % för förhöjt aspartataminotransferas, 2,8 % för förhöjt bilirubin, 1,9 % för förhöjt kreatinkinas, 1,2 % för förhöjt kreatinin, 4,4 % för förhöjt glukos, 0,5 % för sänkt glukos, 0,9 % för förhöjt kalium, 2,9 % för sänkt kalium, 0,1 % för förhöjt natrium, 6,5 % för sänkt natrium.

Hos patienter behandlade med tislelizumab i kombination med kemoterapi var andelen patienter vars laboratorievärden förändrades från baslinjen till avvikande värden av grad 3 eller 4 som följer: 14,2 % för sänkt hemoglobin, 23,3 % för minskat antal leukocyter, 17,9 % för minskat antal lymfocyter, 0,1 % för ökat antal lymfocyter, 47,2 % för minskat antal neutrofiler, 14,1 % för minskat antal trombocyter, 3,5 % för förhöjt alaninaminotransferas, 0,5 % för sänkt albumin, 0,8 % för förhöjt alkaliskt fosfatas, 3,1 % för förhöjt aspartataminotransferas, 2,0 % för förhöjt bilirubin, 2,3 % för förhöjt kreatinkinas, 1,8 % för förhöjt kreatinin, 0,5 % för sänkt glukos, 1,2 % för förhöjt glukos, 1,3 % för förhöjt kalium, 7,6 % för sänkt kalium, 0,3 % för förhöjt natrium och 11,5 % för sänkt natrium.

*Immunogenicitet*
Av 3 614 patienter som var utvärderingsbara avseende läkemedelsantikroppar (ADA) testades 21,1 % positivt för behandlingsorsakade ADA och neutraliserande antikroppar (NAb) uppmättes hos 0,9 % av patienterna. Populationsfarmakokinetisk analys visade att ADA-status var en statistiskt signifikant

kovariat för clearance. Dock verkar inte närvaron av behandlingsorsakade ADA mot tislelizumab ha någon kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetik eller effekt.

Bland patienter som var utvärderingsbara avseende ADA och som fick 200 mg var tredje vecka som monoterapi eller i kombination med kemoterapi (inklusive 400 mg adjuvant en gång var sjätte vecka vid resektabel NSCLC) observerades följande frekvenser av biverkningar för den ADA-positiva jämfört med den ADA-negativa populationen: grad ≥3 biverkningar 52,5 % mot 42,1 %, allvarliga biverkningar (SAEs) 39,0 % mot 31,8 %, biverkningar som resulterade i att behandlingen med tislelizumab avbröts 12,3 % mot 11,4 % (för monoterapi); biverkningar av grad ≥ 3 80,0 % jämfört med 78,6 %, allvarliga biverkningar 43,3 % jämfört med 41,0 %, biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen med tislelizumab 13,6 % jämfört med 13,5 % (för kombinationsbehandling). Patienter som utvecklade behandlingskrävande ADA tenderade att ha totalt sett sämre hälso- och sjukdomskarakteristika vid baslinjen vilket kan påverka tolkningen av säkerhetsanalysen. Tillgängliga data gör det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om mönster av biverkningar.

*Äldre*
Inga övergripande skillnader i säkerheten observerades med tislelizumab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi mellan patienter under 65 år och patienter som var mellan 65 och 74 år. Data om patienter 75 år och äldre är alltför begränsade för att några slutsatser ska kunna dras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdosering

Det finns ingen information om överdosering av tislelizumab. I händelse av överdosering ska patienten övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningsreaktioner och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

# 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FF09

Verkningsmekanism

Tislelizumab är en humaniserad monoklonal IgG4- (immunglobulin G4-) antikropp mot PD-1 som binder till den extracellulära domänen hos humant PD-1. Den blockerar kompetitivt bindningen av både PD-L1 och PD-L2, hämmar PD-1-medierad negativ signalering och förstärker aktiviteten hos T-celler i cellbaserade *in vitro*-analyser.

Klinisk effekt och säkerhet

*Icke-småcellig lungcancer*
*Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp: BGB-A317-304*
BGB-A317-304 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab i kombination med platina-pemetrexed jämfört med enbart platina-pemetrexed som första linjens behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad NSCLC

av icke-skivepiteltyp som inte var lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Från studien exkluderades patienter med aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser, kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som var känsliga för den tillgängliga målriktade behandlingen med hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmande behandlingar.

Totalt randomiserades 334 patienter (2:1) till att få tislelizumab 200 mg kombinerat med pemetrexed 500 mg/m$^2$ och karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m$^2$ (T+PP-armen, N = 223) eller pemetrexed 500 mg/m$^2$ och karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m$^2$ (PP-armen, N = 111). Valet av platina (cisplatin eller karboplatin) gjordes av prövaren.

Behandlingen gavs i 3-veckorscykler. Efter administrering av 4, 5 eller 6 cykler med kemoterapi eller tislelizumab kombinerat med kemoterapi enligt prövarens val, fick patienterna i T+PP-armen tislelizumab 200 mg kombinerat med pemetrexed 500 mg/m$^2$ i en 3-veckorscykel fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna i PP-armen fick enbart pemetrexed 500 mg/m$^2$ fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna med sjukdomsprogression, bekräftat av en oberoende granskningskommitté (IRC), fick möjlighet att gå över till tislelizumab som monoterapi i 3-veckorscykler.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (< 1 % eller 1-49 % eller ≥ 50 %) och sjukdomsstadium (IIIB eller IV), klassificerat enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7:e utgåvan av Cancer Staging Manual. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på tumören. Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna, därefter var 9:e vecka under nästkommande 6 månader, därefter var 12:e vecka.

Baslinjekaraktäristika för patienterna i studie BGB-A317-304 var: medianålder 61 år (intervall: 25 till 75), 29 % var 65 år eller äldre; 74 % var män; 100 % var asiater (alla rekryterade i Kina); 23,4 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 76,6 % hade ECOG 1; 18,3 % hade sjukdom i stadium IIIB; 26,6 % hade okänd status avseende ALK-rearrangemang och 73,4 % var negativa för ALK-rearrangemang; 36,2 % hade aldrig rökt; 5,4 % hade hjärnmetastaser. Ålder, kön, ECOG-funktionsstatus, stadium, rökstatus, PD-L1 TC-poäng och tidigare cancerbehandlingar var balanserade mellan grupperna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1 bedömt av IRC i intent-to-treat-gruppen (ITT). Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) enligt IRC och prövarbedömning.

Studien uppnådde det primära effektmåttet vid interimsanalysen (vid brytpunkten den 23 januari 2020) och visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS med T+PP jämfört med PP. Den stratifierade riskkvoten var 0,65 (95 % KI: 0,47; 0,91; p = 0,0054) med en median-PFS på 9,7 månader med T+PP och 7,6 månader med PP. Mediantiden för uppföljning av OS enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 9,9 månader i T+PP-armen och 9,7 månader i PP-armen.

Effektresultat från den slutliga analysen (vid brytpunkten den 26 oktober 2020) var konsistenta med resultaten av interimsanalysen. Vid den slutliga analysen var mediantiden för uppföljning av OS enligt omvänd Kaplan-Meier-metod 18,4 månader i T+PP-armen och 18,0 månader i PP-armen.

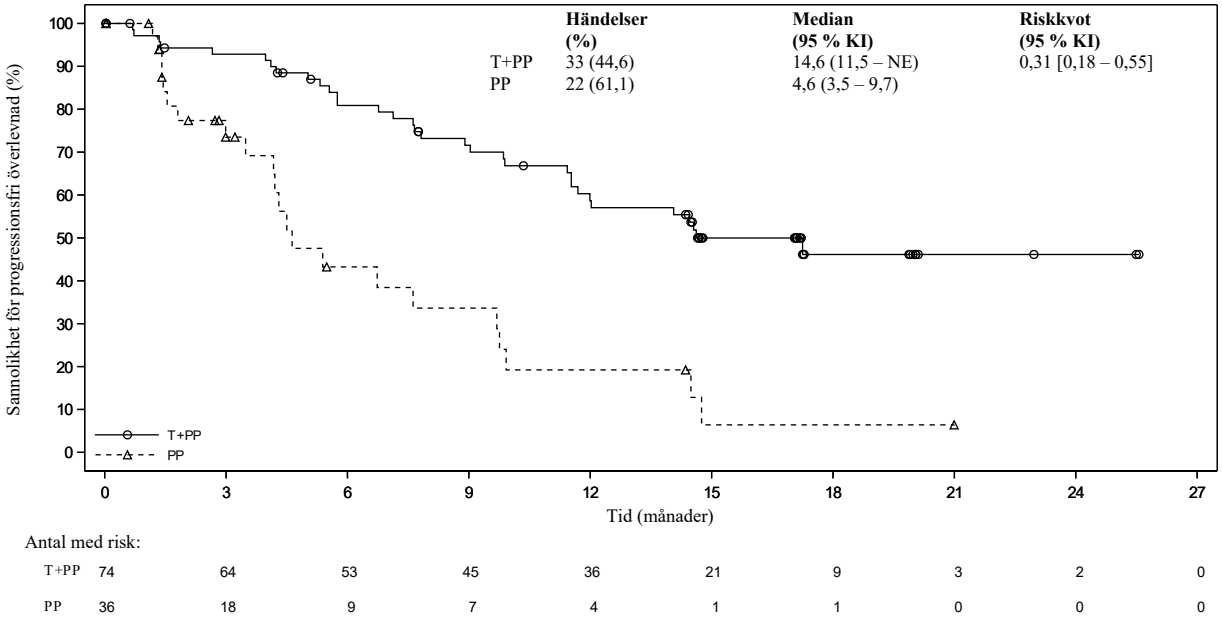
Av de 334 patienterna i studie BGB-A317-304 hade 110 (33 %) patienter ett PD-L1-uttryck i tumörcellerna på ≥ 50 %. Av dessa ingick 74 patienter i tislelizumab- och kemoterapigruppen och 36 patienter i placebo- och kemoterapigruppen. Effektresultat för patienter med tumörcells-PD-L1-uttryck ≥ 50 % från den slutliga analysen visas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS och OS presenteras i figurerna 1 respektive 2.

**Tabell 3 Effektresultat i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 50 %**

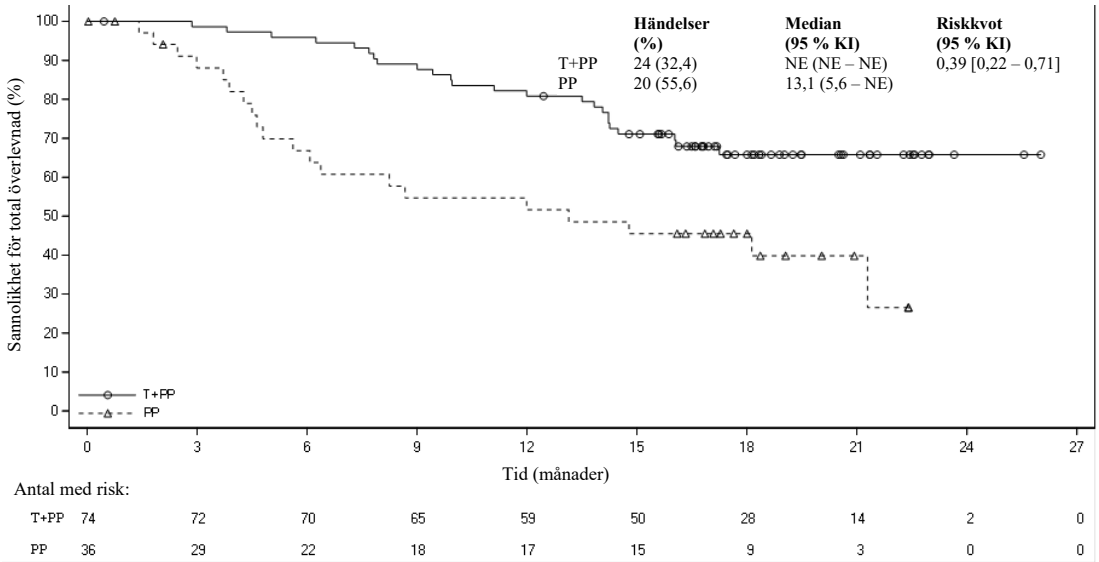
| Effektmått | Tislelizumab + pemetrexed + platina (N = 74) | Pemetrexed + platina (N = 36) |
|---|---|---|
| **PFS** | | |
| Antal händelser, n (%) | 33 (44,6) | 22 (61,1) |
| Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI) | 14,6 (11,5; NE) | 7,6 (3,5; 9,7) |
| Stratifierad riskkvot[a] (95 % KI) | 0,31 (0,18; 0,55) | |
| **OS** | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 24 (32,4) | 20 (55,6) |
| Medianvärde för OS (månader) (95 % KI) | NE (NE; NE) | 13,1 (5,6; NE) |
| Stratifierad riskkvot[a] (95 % KI) | 0,39 (0,22; 0,71) | |
| **Bästa totala respons, n (%)[b]** | | |
| **ORR[b], n (%)** | 52 (70,3) | 11 (30,6) |
| 95 % KI[c] | (58,5; 80,3) | (16,3; 48,1) |
| **DoR[b]** | | |
| Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI) | NE (13,2; NE) | 8,5 (3,3; NE) |

PFS = progressionsfri överlevnad; KI = konfidensintervall; OS = total överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; DoR = responsduration; NE = kan ej beräknas.
Medianvärden beräknade med Kaplan-Meier-metod och 95 % KI beräknat efter Brookmeyer and Crowley-metod.
[a] Riskkvot beräknad enligt stratifierad Cox-modell med pemetrexed+platina-gruppen som referensgrupp och stratifierad enligt sjukdomsstadium (IIIB jämfört med IV).
[b] PFS baserades på IRC:s bedömning och ORR/DoR baserades på bekräftad respons enligt IRC.
[d] 95 % KI beräknat enligt Clopper-Pearson-metod.

**Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över PFS i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1 ≥ 50 %**



**Figur 2 Kaplan-Meier-kurva över OS I BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1 ≥50%**




*Första linjens behandling av NSCLC av skivepiteltyp: BGB-A317-307*
BGB-A317-307 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab i kombination med paklitaxel plus karboplatin eller nab-paklitaxel plus karboplatin jämfört med effekten och säkerheten för enbart paklitaxel plus karboplatin som fösta linjens behandling av kemoterapinaiva patienter med lokalt avancerad NSCLC av skivepiteltyp som inte var lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp.

Från studien exkluderades patienter med aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser, kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som var känsliga för den tillgängliga målriktade behandlingen med hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmande behandlingar.

Totalt randomiserades 360 patienter (1:1:1) till att få tislelizumab 200 mg kombinerat med paklitaxel 175 mg/m$^2$ och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-armen, N = 120), eller tislelizumab 200 mg kombinerat med nab-paklitaxel 100 mg/m$^2$ och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-armen, N = 119), eller paklitaxel 175 mg/m$^2$ och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-armen, N = 121).

Behandlingen gavs i 3-veckorscykler tills patienten fått 4 till 6 cykler med kemoterapi eller tislelizumab kombinerat med kemoterapi enligt prövarens val. Patienterna i T+nPC-armen och T+PC-armen fick tislelizumab fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna i PC-armen med sjukdomsprogression fick möjlighet att gå över till tislelizumab som monoterapi i 3-veckorscykler.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (< 1 % eller 1-49 % eller ≥ 50 %) och tumörstadium (IIIB eller IV), klassificerat enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7:e utgåvan av Cancer Staging Manual. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning i tumörcellerna. Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna, därefter var 9:e vecka under nästkommande 6 månader, därefter var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression.

Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 62,0 år (intervall: 34 till 74), 35,3 % var 65 år eller äldre; 91,7 % var män; 100 % var asiater (alla rekryterade i Kina); 23,6 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 76,4 % hade ECOG 1; 33,9 % hade sjukdom i stadium IIIB och 66,1 % i stadium IV vid baslinjen; 16,4 % hade aldrig rökt; 38,3 % hade PD-L1 i TC < 1 %, 25,3 % hade PD-L1 i TC 1-49 %, 34,7 % hade PD-L1 i TC ≥ 50 %. Ålder, kön, ECOG-funktionsstatus, stadium, rökstatus, PD-L1-uttryck och tidigare cancerbehandlingar var balanserade mellan grupperna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1 bedömt av IRC i intent-to-treat-analysen (ITT), vilket skulle testas sekventiellt i arm T+PC jämfört med PC och arm T+nPC jämfört med PC. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) enligt IRC och prövarbedömning.

Studien uppnådde det primära effektmåttet vid interimsanalysen (vid brytpunkten den 6 december 2019) och visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS med tislelizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin (T+PC-armen) och tislelizumab i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin (T+nPC-armen) jämfört med enbart paklitaxel och karboplatin (PC-armen). Stratifierad riskkvot (T+PC-armen jämfört med PC-armen) var 0,48 (95 % KI: 0,34, 0,69; p < 0,0001). Stratifierad riskkvot (T+nPC-armen jämfört med PC-armen) var 0,45 (95 % KI: 0,32, 0,64; p < 0,0001). Medianvärdet för PFS var 7,6 månader i T+PC-armen, 7,6 månader i T+nPC-armen och 5,4 månader i PC-armen. Mediantiden för uppföljning av OS enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 8,8 månader i T+PC-armen, 8,8 månader i T+nPC-armen och 8 månader i PC-armen.

Den slutliga analysen (vid brytpunkten den 30 september 2020) påvisade resultaten av interimsanalysen. Vid den slutliga analysen var mediantiden för uppföljning av OS enligt omvänd Kaplan-Meier-metod 18,8 månader i T+PC-armen, 18,9 månader i T+nPC-armen och 18,1 månader i PC-armen.

Effektresultat från den slutliga analysen visas i tabell 4, figur 3 och figur 4.

**Tabell 4 Effektresultat i BGB-A317**

| Effektmått | Tislelizumab + paklitaxel + karboplatin (N = 120) | Tislelizumab + nab-paklitaxel + karboplatin (N = 119) | Paklitaxel + karboplatin (N = 121) |
|---|---|---|---|
| **PFS** | | | |
| Antal händelser, n (%) | 80 (66,7) | 79 (66,4) | 86 (71,1) |
| Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI) | 7,7 (6,7; 10,4) | 9,6 (7,4; 10,8) | 5,5 (4,2; 5,6) |
| Stratifierad riskkvot[a] (95 % KI) | 0,45 (0,33; 0,62) | 0,43 (0,31; 0,60) | - |
| **OS** | | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 48 (40,0) | 47 (39,5) | 52 (43,0) |
| Medianvärde för OS (månader) (95 % KI) | 22,8 (19,1; NE) | NE (18,6; NE) | 20,2 (16,0; NE) |
| Stratifierad riskkvot (95 % KI) | 0,68 (0,45; 1,01) | 0,752 (0,50; 1,12) | - |
| **ORR[b]** | | | |
| ORR, n (%) | 74 (61,7) | 74 (62,2) | 45 (37,2) |
| 95 % KI | (52,4; 70,4) | (52,8; 70,9) | (28,6; 46,4) |
| **DoR[b]** | | | |
| Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI) | 13,2 (7,85; 18,79) | 10,4 (8,34; 17,15) | 4,8 (4,04; 5,72) |

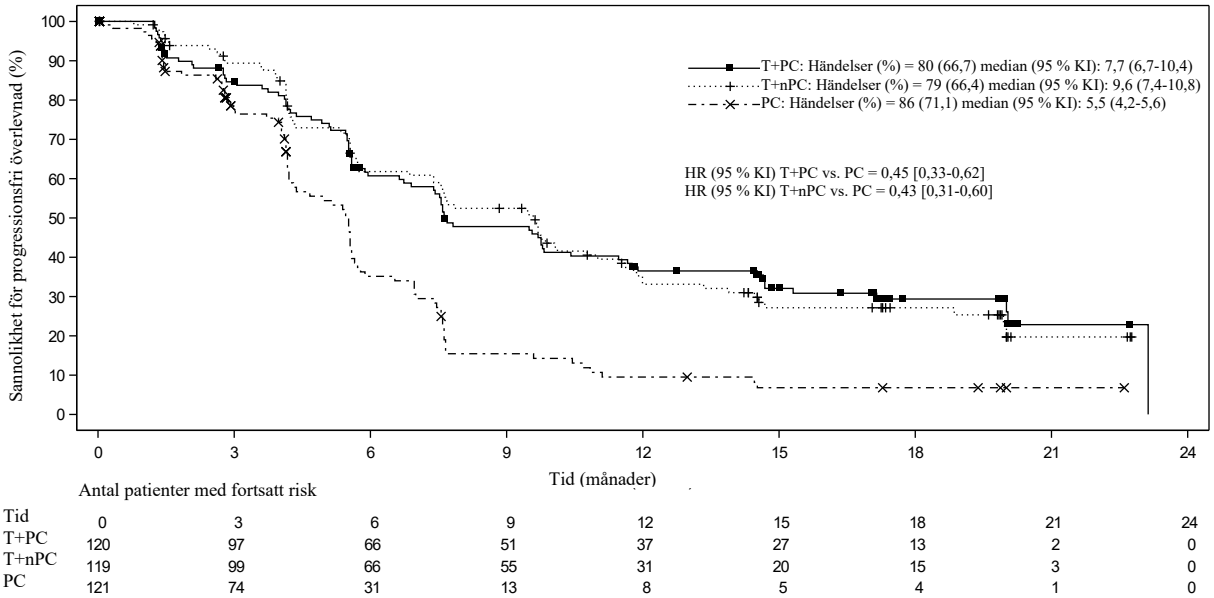
PFS = progressionsfri överlevnad; KI = konfidensintervall; OS = total överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; DoR = responsduration; NE = kan ej beräknas.

[a] Stratifierat efter följande faktorer: sjukdomsstadium (IIIB eller IV) och PD-L1-uttryck i tumörceller (≥ 50 TC eller 1-49 % TC eller < 1 % TC).

[b] PFS baserades på IRC:s bedömning och ORR/DoR baserades på bekräftad respons enligt IRC.

**Figur 3 Kaplan-Meier-kurva över PFS i BGB-A317-307 enligt IRC**

T+PC-armen jämfört med T+nPC-armen jämfört med PC-armen

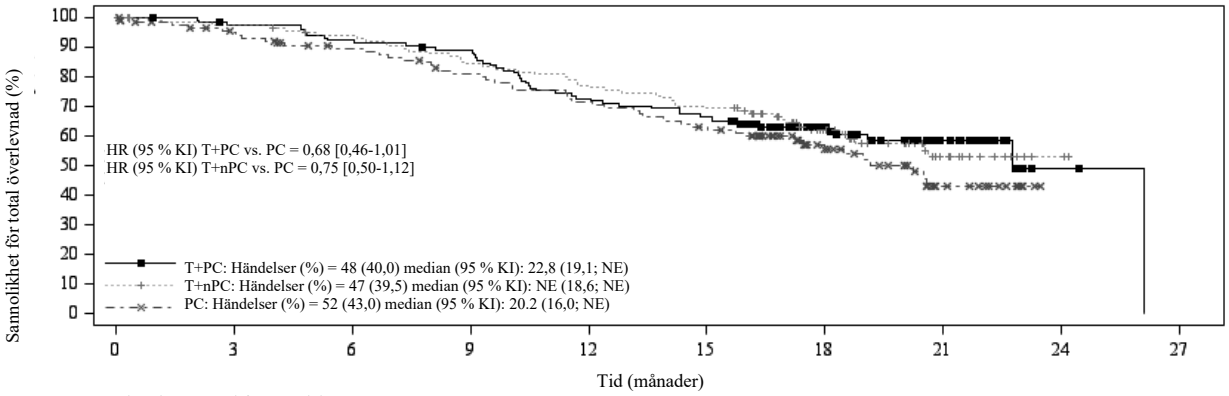



| Tid | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T+PC | 120 | 97 | 66 | 51 | 37 | 27 | 13 | 2 | 0 |
| T+nPC | 119 | 99 | 66 | 55 | 31 | 20 | 15 | 3 | 0 |
| PC | 121 | 74 | 31 | 13 | 8 | 5 | 4 | 1 | 0 |

KI = konfidensintervall; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin.

**Figur 4 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-307**

T+PC-armen jämfört med T+nPC-armen jämfört med PC-armen




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

KI = konfidensintervall; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin; NE = kan ej beräknas.

Undergruppsanalyser visade på konsekvent effekt på PFS i samtliga större demografiska och prognostiska undergrupper, däribland PD-L1-uttryck < 1 %, 1 till 49 % and ≥ 50 % och sjukdomsstadium IIIB och IV:

- för T+PC, med PFS riskkvot på 0,57 (95 % KI, HR = 0,34, 0,94) för PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % KI, HR = 0,21, 0,76) för 1 till 49 % och 0,44 (95 % KI, HR = 0,26, 0,75) för ≥ 50 %.
- för T+nPC, med PFS riskkvot på 0,65 (95 % KI, HR = 0,40, 1,06) för PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % KI, HR = 0,22, 0,74) för 1 till 49 % och 0,33 (95 % KI, HR = 0,18, 0,59) för ≥ 50 %

*Tidigare behandlad NSCLC: BGB-A317-303*
BGB-A317-303 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab jämfört med docetaxel hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC (av skivepiteltyp eller icke-skivepiteltyp), vars sjukdom hade progredierat efter en tidigare platinabaserad behandling.

Från studien exkluderades patienter med känd EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang, tidigare behandling med PD-L1-hämmare eller CTLA-4-hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmare.

Totalt randomiserades 805 patienter (2:1) till att få tislelizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka (N = 535) eller docetaxel 75 mg/m$^2$ intravenöst var 3:e vecka (N = 270). Randomiseringen stratifierades efter histologi (av skivepiteltyp eller icke-skivepiteltyp), behandlingslinje (andra eller tredje), samt PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (≥ 25 % eller < 25 %). Administrering av docetaxel och tislelizumab fortsatte fram till sjukdomsprogression, bedömt av prövaren i enlighet med RECIST v1.1, eller oacceptabel toxicitet. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på tumörcellerna. Tumöranalyser utfördes var 9:e vecka i 52 veckor efter randomiseringen och därefter var 12:e vecka. Överlevnadsstatus följdes upp var 3:e månad efter avslutad studiebehandling.
Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 61 år (intervall: 28 till 88), 32,4 % var 65 år eller äldre; 3,2 % var 75 år eller äldre; 77,3 % var män; 17,0 % var kaukasier och 79,9 % var asiater; 20,6 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 79,4 % hade ECOG-funktionsstatus 1; 85,5 % hade metastaserad sjukdom; 30,3 % hade aldrig rökt; 46,0 % och 54,0 % hade histologi av skivepiteltyp respektive icke-skivepiteltyp; 65,8 % hade EGFR-status vildtyp och 34 % okänd EGFR-status; 46,1 % hade ALK-status vildtyp och 53,9 % okänt ALK-status; 7,1 % hade tidigare behandlade hjärnmetastaser.

57,0 % av patienterna hade PD-L1 i TC < 25 % och 42,5 % hade PD-L1 i TC ≥ 25 %. Samtliga patienter hade tidigare genomgått kombinationsbehandling med platinadublett: 84,7 % av patienterna hade fått en behandling tidigare och 15,3 % hade fått två behandlingar.

Dubbel-primära effektmått var OS i ITT-gruppen och gruppen med PD-L1 TC-poäng ≥ 25 %. Ytterligare effektmått var prövarbedömd PFS, ORR och DoR.

BGB-A317-303 uppnådde båda de dubbel-primära effektmåtten på OS i ITT-gruppen och PD-L1 ≥ 25 %. Vid den förspecificerade interimsanalysen (brytpunkt den 10 augusti 2020) sågs en statistiskt signifikant förbättring av OS i ITT-populationen. Resultaten visade på fördel för tislelizumab-armen (HR = 0,64; 95 % KI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Median-OS var 17,2 månader för tislelizumabarmen och 11,9 månader för docetaxelarmen. Mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 19,5 månader i tislelizumab-armen och 17,0 månader i docetaxel-armen. Vid den slutliga analysen (brytpunkt den 15 juli 2021) observerades en statistiskt signifikant förbättring av OS i analysgruppen PD-L1 ≥ 25 % till förmån för tislelizumabarmen (stratifierat HR = 0,53; 95 % KI: 0,41, 0,70; p < 0,0001) med en median-OS på 19,3 månader för tislelizumabarmen och 11,5 månader för docetaxelarmen. Vid den slutliga analysen var mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod 31,1 månader i tislelizumab-armen och 27,9 månader i docetaxel-armen.

Den slutliga analysen (brytpunkt den 15 juli 2021) visade fortsatt samma effektresultat i ITT-populationen som vid interimsanalysen.

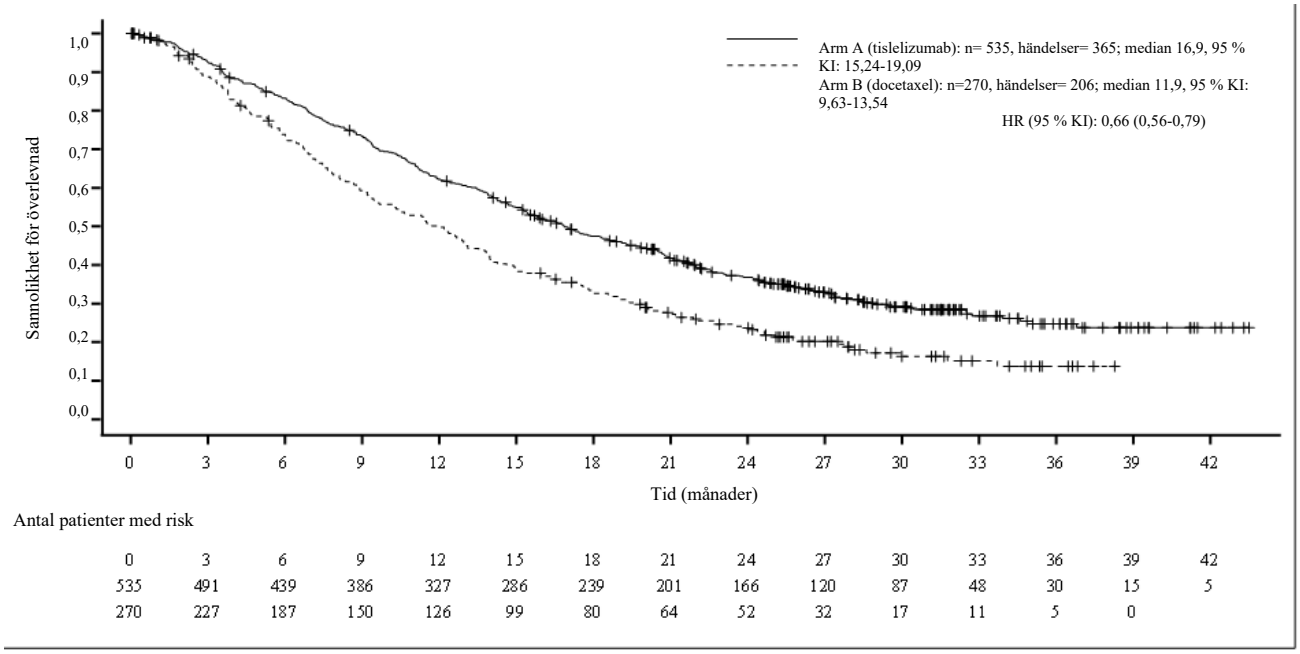
Sammanfattning av effektresultaten för BGB-A317-303 (ITT-gruppen) vid den slutliga analysen finns i tabell 5 och figur 5.

**Tabell 5 Effektresultat i BGB-A317-303**

| Effektmått | Tislelizumab (N = 535) | Docetaxel (N = 270) |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 365 (68,2) | 206 (76,3) |
| Medianvärde för OS (månader) (95 % KI) | 16,9 (15,24; 19,09) | 11,9 (9,63; 13,54) |
| Riskkvot (95 % KI)[a, b] | 0,66 (0,56; 0,79) | |
| **PFS** | | |
| Antal händelser, n (%) | 451 (84,3) | 208 (77,0) |
| Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI) | 4,2 (3,88; 5,52) | 2,6 (2,17; 3,78) |
| Riskkvot[a] (95 % KI) | 0,63 (0,53; 0,75) | |
| **ORR (%) (95 % KI)[c]** | 20,9 (17,56; 24,63) | 3,7 (1,79; 6,71) |
| **DoR[c]** | | |
| Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI) | 14,7 (10,55; 21,78) | 6,2 (4,11; 8,31) |

OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; DoR = responsduration.
Medianvärden beräknade med Kaplan-Meier-metod, 95 % KI beräknat enligt Brookmeyer and Crowley-metod.
[a] Riskkvot beräknad enligt stratifierad Cox-modell med docetaxelgruppen som referensgrupp.
[b] Stratifierat efter följande faktorer: histologi (av skivepiteltyp vs icke-skivepiteltyp), behandlingslinje (andra vs tredje), samt PD-L1-uttryck i tumörceller (≥ 25 % PD-L1 vs < 25 % PD-L1).
[c] Bekräftad av prövaren.

**Figur 5 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-303 (ITT-gruppen)**




Vid förspecificerade undergruppsanalyser sågs en konsekvent positiv behandlingseffekt på OS till fördel för tislelizumab i alla större demografiska och prognostiska undergrupper.

I tabell 6 sammanfattas effektresultat för OS indelat efter PD-L1-uttryck (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) i förspecificerade undergruppsanalyser.

**Tabell 6 Effektresultat för OS indelat efter PD-L1-uttryck (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) i BGB-A317-303**

| | **Tislelizumabarm** | **Docetaxelarm** |
|---|---|---|
| | **N = 535** | **N = 270** |
| **PD-L1-uttryck i tumörceller < 2 5 %, n** | 307 | 152 |
| Händelser, n (%) | 223 (72.6) | 117 (77,0) |
| Median-OS (månader) (95 % KI) | 15,2 (13,4, 17,6) | 12, 3 (9.3, 14,3) |
| Riskkvot [a] (95 % KI) | 0,79 (0,64, 0,99) | |
| **PD-L1- uttryck i tumörceller < 25 %, n** | 227 | 115 |
| Händelser, n (%) | 141 (62,1) | 86 (74,8) |
| Median-OS (månader) (95 % KI) | 19,3 (16,5, 22,6) | 11,5 (8,2; 13,5) |
| Riskkvot [a] (95 % KI) | 0,54 (0,41, 0,71) | |
| [a] Riskkvoten med 95 % KI beräknades med hjälp av en ostratifierad Cox-modell. | | |

<u>*Småcellig lungcancer*</u>

*Första linjens behandling av SCLC i utbrett stadium: BGB-A317-312*
BGB-A317-312 var en randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie i fas 3 för att undersöka effekten och säkerheten för tislelizumab i kombination med cisplatin eller karboplatin plus etoposid jämfört med placebo i kombination med cisplatin eller karboplatin plus etoposid som första linjens behandling av patienter med småcellig lungcancer i utbrett stadium (extensive-stage small cell lungcancer, ES-SCLC).

Studien inkluderade patienter med histologiskt eller cytologiskt bekräftad diagnos på ES-SCLC som inte fått någon tidigare systemisk behandling för ES-SCLC och med en ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.

Totalt randomiserades 457 patienter (1:1) till att få:

- Tislelizumab + kemoterapi-armen: tislelizumab 200 mg plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m$^2$ dag 1 och etoposid 100 mg/m$^2$ intravenöst dagarna 1, 2 och 3 i varje 21-dagarscykel under högst 4 cykler.
- Placebo + kemoterapi-armen: placebo plus karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m$^2$ dag 1 och etoposid 100 mg/m$^2$ intravenöst dagarna 1, 2 och 3 i varje 21-dagarscykel under högst 4 cykler.

Valet av platinamedel (cisplatin eller karboplatin) gjordes enligt prövarens bedömning. Tislelizumab 200 mg som monoterapi eller placebo fortsatte var tredje vecka fram till sjukdomsprogression, förlust av klinisk nytta eller oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen stratifierades efter ECOG-funktionsstatus (0 eller 1), prövarens val av kemoterapi (karboplatin eller cisplatin) och hjärnmetastaser (ja eller nej).

Det primära resultatmåttet för effekt var total överlevnad (OS) i intent-to-treat-gruppen. De sekundära resultatmåtten för effekt omfattade progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av prövaren, objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) enligt RECIST v1.1.

Demografi och baslinjeegenskaper var generellt balanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Baslinjeegenskaperna för samtliga 457 randomiserade patienter var: medianålder 62 år (intervall: 31 till 78 år); 37,2 % var ≥ 65 år; 81,4 % var män; 100 % var asiater (alla rekryterade i Kina), 84,9 % hade ECOG-funktionsstatus 1; 1,1 % hade en anamnes på hjärnmetastaser; 79 % fick karboplatin enligt prövarens val; 62,6 % var aktiva rökare; och 89,3 % hade sjukdom i stadium IV definierat enligt AJCC 7:e utgåvan.

Vid tidpunkten för den förspecificerade slutliga analysen (brytpunkt den 19 april 2023) visade BGB-A317-312 en statistiskt signifikant förbättring av OS för patienter randomiserade till gruppen som fick tislelizumab plus kemoterapi jämfört med gruppen som fick placebo plus kemoterapi. Stratifierat HR var 0,75 (95 % KI: 0,61; 0,93; 1-sidigt p-värde på 0,004), med en median-OS på

15,5 månader i tislelizumab plus kemoterapi-gruppen jämfört med 13,5 månader i placebo plus kemoterapi-gruppen.

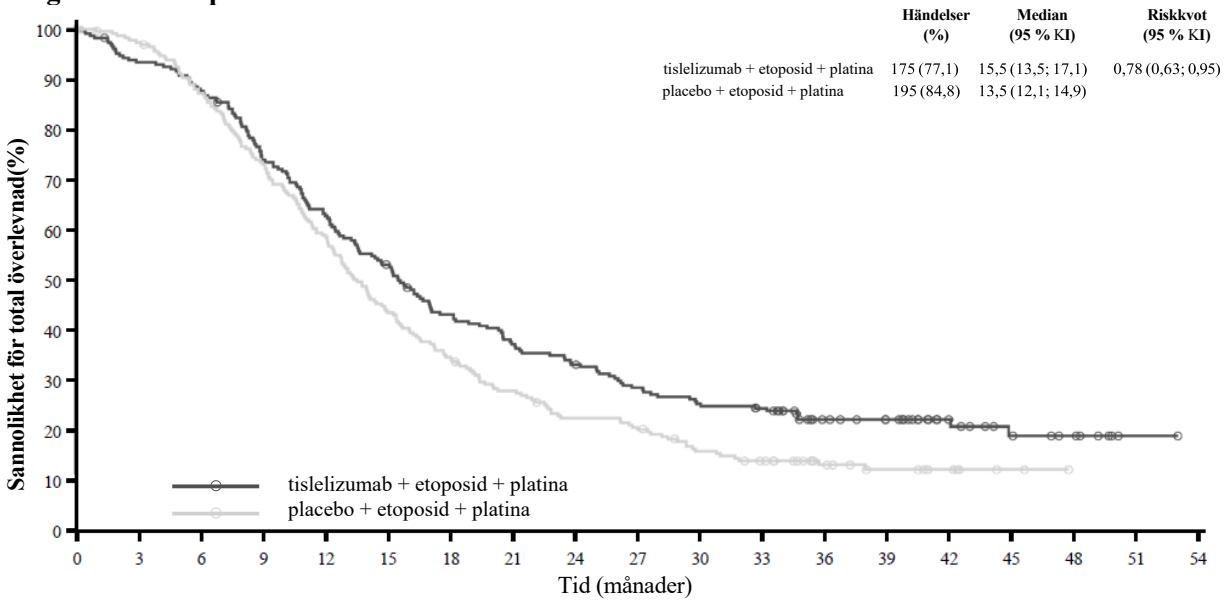
En deskriptiv uppdaterad analys (brytpunkt den 29 december 2023) visade fortsatt samma effektresultat som den slutliga analysen. Mediantiden för uppföljning av OS enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 39,8 månader (95 % KI: 36,2 till 41,4 månader) i gruppen som fick tislelizumab plus kemoterapi och 36,4 månader (95 % KI: 35,0 till 40,9 månader) i gruppen som fick placebo plus kemoterapi.
Effektresultaten för den uppdaterade analysen finns i tabell 7 och figur 6. Data för patienter med hjärnmetastaser är alltför begränsade för att dra några slutsatser om denna population.

**Tabell 7 Effektresultat i BGB-A317-312 – Uppdaterad analys**

| | **Tislelizumab + kemoterapi (N = 227)** | **Placebo + kemoterapi (N = 230)** |
|---|---|---|
| **Total överlevnad (OS)** | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 175 (77,1) | 195 (84,8) |
| Median (månader) (95 % KI)[a] | 15,5 (13,5; 17,1) | 13,5 (12,1; 14,9) |
| Stratifierad riskkvot (95 % KI)[b] | 0,78 (0,63; 0,95) | |
| **Progressionsfri överlevnad (PFS)** | | |
| Antal händelser, n (%) | 178 (78,4) | 207 (90,0) |
| Median (månader) (95 % KI)[a] | 4,7 (4,3; 5,5) | 4,3 (4,2; 4,4) |
| Stratifierad riskkvot (95 % KI)[b] | 0,65 (0,53; 0,80) | |
| **Total responsfrekvens**[c], (%) (95 % KI)[d] | 68,3(61,8; 74,3) | 61,7 (55,1; 68,0) |
| **Median varaktighet för respons (månader)**[c] (95 % KI)[a] | 4,3 (4,1; 5,6) | 3,7 (3,0; 4,1) |

[a] Medianvärde beräknat med Kaplan-Meier-metod och 95 % KI beräknat enligt Brookmeyer and Crowley-metod med log-log transformation.
[b] Riskkvot och 95 % KI beräknat enligt Cox regressionsmodell stratifierat efter ECOG-funktionsstatus (1 eller 0) och platina (karboplatin eller cisplatin) med placebo + kemoterapi som referensgrupp.
[c] Objektiv respons bekräftades enligt RECIST v1.1.
[d] 95 % KI beräknat enligt Clopper-Pearsons metod.

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-312**




**Antal med risk:**

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

*Adenokarcinom i magsäcken eller esofagogastriska förbindelsen (G/GEJ)*

*Första linjens behandling av G/GEJ-adenokarcinom: BGB-A317-305*

BGB-A317-305 var en randomiserad, multicenter, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 3-studie som jämförde effekten och säkerheten av tislelizumab i kombination med platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi med effekten och säkerheten av placebo i kombination med platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi som första linjens behandling hos patienter med lokalt avancerat, icke-resektabelt eller metastaserande G/GEJ-adenokarcinom.

Studien inkluderade enbart patienter med histologiskt bekräftat adenokarcinom som inte fått någon tidigare systemisk behandling för avancerad sjukdom. Patienterna kunde ha fått tidigare neoadjuvant eller adjuvant behandling, förutsatt att den var slutförd och patienten inte hade haft något recidiv eller någon sjukdomsprogress i minst 6 månader.

Patienterna rekryterades utan hänsyn till tumörens nivå av PD-L1-uttryck. Detta utvärderades prospektivt vid ett centralt laboratorium med hjälp av poäng för tumörområdespositivitet (TAP), vilket definieras som total andel av tumörområdet (tumör och eventuell desmoplastisk stroma) som täcks av tumörceller med PD-L1-membraninfärgning (av någon intensitet) och tumörassocierade immunceller med PD-L1-infärgning (av någon intensitet), visuellt skattat av patologer med hjälp av Ventana-PD-L1-analysen (SP263).

Studien exkluderade patienter som hade skivepitelcancer, odifferentierad eller annan histologisk typ av G/GEJ-cancer och patienter som hade kända HER-2-positiva tumörer.

Randomiseringen stratifierades efter geografisk region (Kina [inklusive Taiwan] eller Japan och Sydkorea eller övriga världen [rest of the world, ROW; inklusive USA och Europa]), efter PD-L1-uttryck (PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % eller PD-L1 TAP-poäng < 5 %), efter förekomst av peritoneal metastas (ja eller nej) och efter prövarens val av kemoterapi (ICC) (oxaliplatin med kapecitabin eller cisplatin med 5-FU).

Patienterna randomiserades (1:1) till att få antingen tislelizumab 200 mg eller placebo var tredje vecka i kombination med platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi enligt en 21-dagarscykel. Tislelizumab (eller placebo) administrerades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Efter 24 månaders behandling kunde studiebehandlingen fortsätta längre än två år om prövaren ansåg att detta var i patientens bästa intresse baserat på en bedömning av klinisk nytta och potentiella risker.

Kemoterapin bestod av:

- oxaliplatin 130 mg/m² intravenöst dag 1 och kapecitabin 1 000 mg/m$^2$ oralt två gånger dagligen 14 dagar i följd, vilket upprepades var tredje vecka; oxaliplatin administrerades i upp till 6 cykler och kapecitabin administrerades som underhållsbehandling enligt prövarens bedömning fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet,

eller

- cisplatin 80 mg/m² intravenöst dag 1 och 5-FU 800 mg/m$^2$/dag genom kontinuerlig intravenös infusion under 24 timmar dagligen dag 1-5, vilket upprepades var tredje vecka; cisplatin och 5-FU gavs i upp till 6 cykler.

Det primära resultatmåttet för effekt var total överlevnad (OS) i den PD-L1-positiva gruppen (PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 %) och ITT-gruppen (alla randomiserade patienter). De sekundära resultatmåtten för effekt var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) bedömt av prövaren enligt RECIST v1.1, samt hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Tumöranalyser utfördes var sjätte vecka under de första 48 veckorna och därefter ungefär var nionde vecka.

Totalt randomiserades 997 patienter till antingen gruppen som fick tislelizumab + kemoterapi (n = 501) eller gruppen som fick placebo + kemoterapi (n = 496). Av de 997 patienterna hade 546 (54,8 %) PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % (tislelizumab + kemoterapi: n = 274; placebo + kemoterapi: n = 272). 931 patienter (93,4 %) behandlades med oxaliplatin + kapecitabin (tislelizumab + kemoterapi: n = 466; placebo + kemoterapi: n = 465).

Hos patienter vars tumörer har PD-L1-uttryck med en TAP-poäng ≥ 5 % var baslinjekaraktäristika för studiepopulationen: medianålder 62 år (intervall: 23 till 84), 39,2 % var 65 år eller äldre; 72,2 % var män; 23,1 % var kaukasier och 73,8 % asiater; 33,7 % med ECOG-funktionsstatus 0 och 66,3 % med ECOG-funktionsstatus 1. Hos totalt 79,9 % patienter var magen det primära tumörstället; 98,5 % av patienterna hade metastatisk sjukdom vid baslinjen; 43,6 % och 39,7 % patienter hade levermetastas respektive peritoneal metastas.

Vid den förspecificerade interimsanalysen visade BGB-A317-305 en statistiskt signifikant förbättring av OS för patienter randomiserade till gruppen som fick tislelizumab + kemoterapi jämfört med gruppen som fick placebo + kemoterapi hos patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 %. Den stratifierade riskkvoten (HR) var 0,74 (95 % KI: 0,59 till 0,94; 1-sidigt p-värde på 0,0056), med en median OS på 17,2 månader i tislelizumab + kemoterapi-gruppen jämfört med 12,6 månader i placebo + kemoterapi-gruppen. Studien visade även en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 %. Den stratifierade riskkvoten (HR) var 0,67 (95 % KI: 0,55 till 0,83; 1-sidigt p-värde < 0,0001), med en median PFS på 7,2 månader för tislelizumab + kemoterapi jämfört med 5,9 månader för placebo + kemoterapi.

Vid den förspecificerade slutliga analysen visade BGB-A317-305 en statistiskt signifikant förbättring för alla randomiserade patienter. Den stratifierade riskkvoten (HR) var 0,80 (95 % KI: 0,70 till 0,92; 1-sidigt p-värde på 0,0011), med en median OS på 15,0 månader i gruppen som fick tislelizumab + kemoterapi jämfört med 12,9 månader i gruppen som fick placebo + kemoterapi. De uppdaterade resultaten för OS hos patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % visade samma resultat som vid den primära analysen.
Den slutliga analysens effektresultat från patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % visas i tabell 8 och i figur 7.

**Tabell 8 Effektresultat i BGB-A317-305 – patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % (slutlig analys)**

| | Tislelizumab + kemoterapi (N = 274) | Placebo + kemoterapi (N = 272) |
|---|---|---|
| | Patienter med PD-L1-poäng ≥ 5 % | |
| Median studieuppföljning (månader)[a] | 32,5 | 32,2 |
| **OS** | | |
| Dödsfall, n (%) | 192 (70,1) | 219 (80,5) |
| Median[b] (månader) (95 % KI) | 16,4 (13,6; 19,1) | 12,8 (12,0; 14,5) |
| Riskkvot[c] (95 % KI) | 0,71 (0,58; 0,86) | |
| p-värde[c,d] | 0,0003[e] | |
| **PFS** | | |
| Sjukdomsprogression eller dödsfall, n (%) | 189 (69,0) | 216 (79,4) |
| Median[b] (månader) (95 % KI) | 7,2 (5,8; 8,4) | 5,9 (5,6; 7,0) |
| Riskkvot[c] (95 % KI) | 0,68 (0,56; 0,83) | |
| **ORR** (%) (95 % KI) | 51,5 (45,4; 57,5) | 42,6 (36,7; 48,8) |

OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens.

[a] Median uppföljningstid beräknades enligt den omvända Kaplan-Meier-metoden.

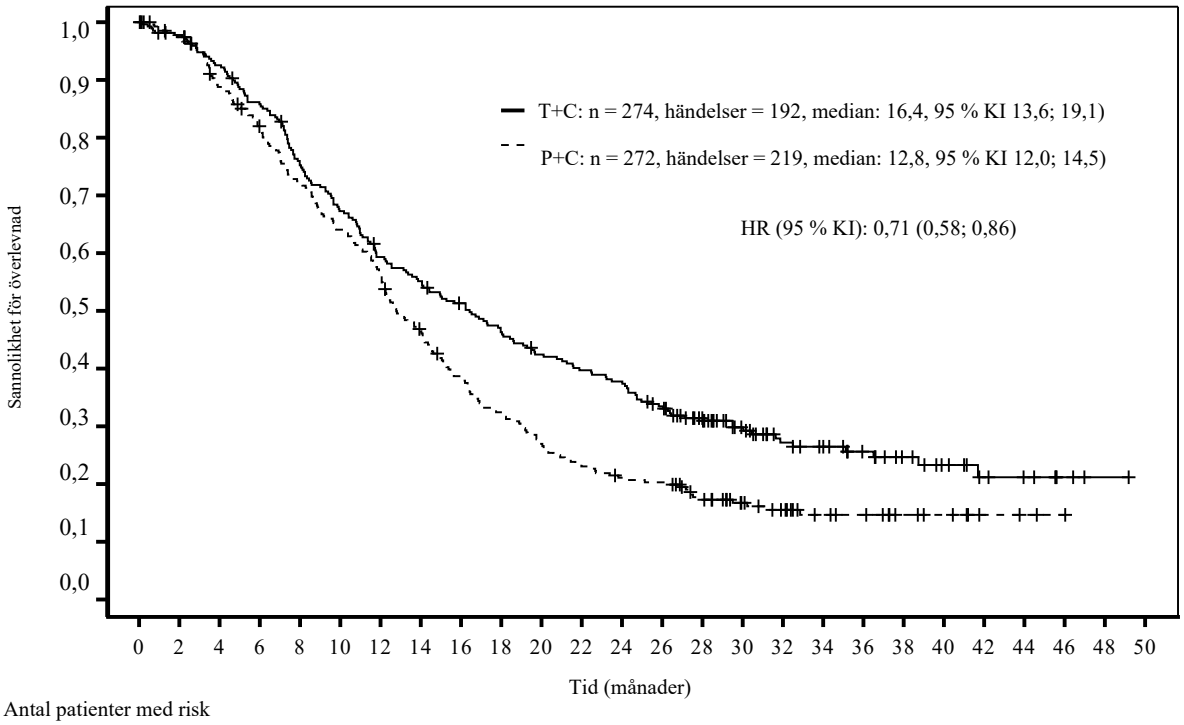
[b] Medianer beräknades med hjälp av Kaplan-Meier-metoden, med 95 % KI beräknat med hjälp av Brookmeyer-Crowley-metoden.

[c] Stratifierad efter regioner (Östasien eller USA, Europa) och peritoneal metastas.

[d] Ensidigt p-värde från stratifierat log-rank-test.

[e] Nominellt p-värde.

**Figur 7 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-305 – patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % (slutlig analys)**




Antal patienter med risk

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

T + C = tislelizumab + kemoterapi, P + C = placebo + kemoterapi

Både log-rank-test och Cox regressionsmodell stratifierades efter regioner (Östasien eller USA, Europa) och förekomst av peritoneal metastas.

*Skivepitelcancer i esofagus (OSCC)*
*Första linjens behandling av OSCC: BGB-A317-306*
BGB-A317-306 var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, global fas 3-studie för att jämföra effekten av tislelizumab i kombination med platinabaserad kemoterapi med effekten av placebo i kombination med platinabaserad kemoterapi hos patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad recidiverande eller metastaserande OSCC.

Studien rekryterade patienter som inte var mottagliga för kemoradioterapi eller kirurgi med botande avsikt. Patienterna rekryterades utan hänsyn till tumörens nivå av PD-L1-uttryck. Om möjligt, testades arkiverade eller färska tumörprover retrospektivt avseende PD-L1-uttryck. PD-L1-uttrycket utvärderades med hjälp av poäng för tumörområdespositivitet (tumour area positivity, TAP), definierat som den totala andelen av tumörområdet (tumör och eventuell desmoplastisk stroma) som täcks av tumörceller med PD-L1-membraninfärgning av någon intensitet och tumörassocierade immunceller med PD-L1-infärgning av någon intensitet, enligt en visuell skattning med hjälp av VENTANA PD-L1-analysen (SP263).

Patienter som tidigare fått systemisk behandling för avancerad eller metastaserande sjukdom exkluderades. Ett behandlingsfritt intervall på minst 6 månader krävdes om patienten tidigare fått neoadjuvant/adjuvant behandling med platinabaserad kemoterapi.

Studien exkluderade patienter som hade evidens på fistel eller fullständig esofagusobstruktion som inte var mottaglig för behandling.

Randomiseringen stratifierades efter region (Asien [utom Japan] eller Japan eller övriga världen [rest of world, ROW]), tidigare definitiv behandling (ja eller nej) och efter prövarens val av kemoterapi (ICC; platina med fluoropyrimidin eller platina med paklitaxel).

Patienterna randomiserades (1:1) till att få antingen tislelizumab 200 mg eller placebo var tredje vecka i kombination med prövarens val av kemoterapi (ICC) enligt en 21-dagarscykel. Den dubbla kemoterapiregimen bestod av:

- platina (cisplatin [60-80 mg/m$^2$ intravenöst dag 1] eller oxaliplatin [130 mg/m$^2$ intravenöst dag 1]) och en fluoropyrimidin (5-FU [750-800 mg/m$^2$ intravenöst dag 1-5] eller kapecitabin [1 000 mg/m$^2$ oralt två gånger dagligen dag 1-14]), eller
- platina (cisplatin [60-80 mg/m$^2$ intravenöst dag 1 eller dag 2] eller oxaliplatin [130 mg/m$^2$ intravenöst dag 1 eller dag 2]) och paklitaxel (175 mg/m$^2$ intravenöst dag 1).

Patienterna behandlades med tislelizumab i kombination med kemoterapi eller med placebo i kombination med kemoterapi fram till sjukdomsprogression, bedömt av prövaren enligt RECIST version 1.1, eller oacceptabel toxicitet. Efter 24 månaders behandling kunde studiebehandlingen fortsätta om prövaren ansåg att detta var i patientens bästa intresse baserat på en bedömning av klinisk nytta och potentiella risker.

Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna och därefter var 9:e vecka.

Det primära resultatmåttet för effekt var total överlevnad (OS) i intent-to-treat-gruppen (ITT). Sekundära resultatmått för effekt var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) bedömt av prövaren enligt RECIST v1.1, OS i den PD-L1-positiva delgruppen (PD-L1 TAP-poäng ≥ 10 %) och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Totalt randomiserades 649 patienter till att få tislelizumab i kombination med kemoterapi (n = 326) eller placebo i kombination med kemoterapi (n = 323). Av de 649 patienterna fick 293 (45,1 %) patienter platina + fluoropyrimidin, 358 patienter hade PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 %, 184 patienter hade PD-L1 TAP-poäng < 5 % och 107 patienter hade en okänd PD-L1-status.

Baslinjekaraktäristika för patienter vars tumörer har PD-L1-uttryck med en TAP-poäng ≥ 5 % var: medianålder 63 år (intervall: 40 till 84), 44,7 % var 65 år eller äldre, 84,9 % var män, 20,9 % var kaukasier och 78,2 % asiater. 87,7 % hade metastaserande sjukdom vid inträde i studien och 12,3 % hade lokalt avancerad sjukdom. Alla patienter hade histologiskt bekräftad skivepitelcancer. ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (29,9 %) eller 1 (70,1 %).

Vid brytdatumet för interimsanalysen (28 februari 2022) visade BGB-A317-306 en statistiskt signifikant förbättring av OS hos alla randomiserade patienter. Stratifierat HR var 0,66 (95 % KI, 0,54; 0,80, 1-sidigt p-värde på < 0,0001), med en median-OS på 17,2 månader för gruppen som fick tislelizumab med kemoterapi jämfört med 10,6 månader för gruppen som fick placebo med kemoterapi.

En uppdaterad analys (upp till 3 års uppföljning; brytdatum för data den 24 november 2023) visade fortsatt samma effektresultat som vid interimsanalysen. Mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 44,2 månader i gruppen som fick tislelizumab i kombination med kemoterapi och 43,8 månader i gruppen som fick placebo i kombination med kemoterapi.

Effektresultaten för patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 %, vid 3 års uppföljning, visas i tabell 9 och figur 8.

**Tabell 9 Effektresultat i BGB-A317-306 – patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % – 3 års uppföljning (brytdatum för data den 24 november 2023)**

| **Resultatmått** | **Tislelizumab + kemoterapi (N = 172)** | **Placebo + kemoterapi (N = 186)** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 128 (74,4) | 151 (81,2) |
| Median (månader) (95 % KI) | 19,1 (16,1; 24,1) | 10,0 (8,6; 11,9) |
| Riskkvot (95 % KI)[a] | 0,62 (0,49; 0,79) | |
| p-värde[b] | < 0,0001 | |
| **PFS** | | |
| Händelser, n (%) | 119 (69,2) | 153 (82,3) |
| Median (månader) (95 % KI) | 8,2 (7,0; 9,8) | 5,5 (4,3; 6,4) |
| Riskkvot (95 % KI)[a] | 0,50 (0,39; 0,65) | |
| p-värde[b] | < 0,0001 | |
| **ORR**, % (95 % KI)[c] | 64,0 (56,3; 71,1) | 36,0 (29,1; 43,4) |

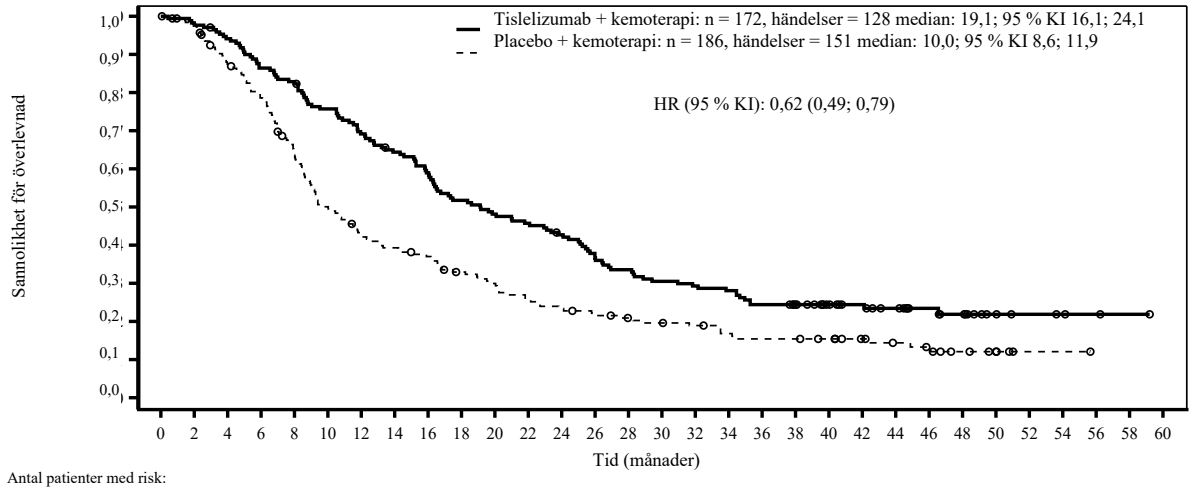
OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; HR = riskkvot; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens

[a] Baserat på en stratifierad Cox regressionsmodell.

[b] Nominellt ensidigt p-värde från ett stratifierat log-rank-test.

[c] Exakt Clopper-Person-2-sidigt konfidensintervall.

**Figur 8 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-306 – patienter med PD-L1 TAP-poäng ≥ 5 % – 3 års uppföljning (brytdatum för data den 24 november 2023)**




Antal patienter med risk:

| Tid: | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 | 54 | 56 | 58 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tislelizumab +kemoterapi | 172 | 167 | 159 | 146 | 140 | 127 | 116 | 107 | 98 | 86 | 80 | 76 | 70 | 60 | 55 | 50 | 48 | 46 | 40 | 37 | 29 | 25 | 21 | 15 | 12 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo +kemoterapi | 186 | 181 | 159 | 142 | 113 | 89 | 74 | 69 | 64 | 55 | 50 | 43 | 39 | 35 | 32 | 30 | 28 | 24 | 22 | 22 | 20 | 16 | 13 | 11 | 7 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Riskkvoten baserades på en stratifierad Cox-regressionsmodell.

*Tidigare behandlad OSCC: BGB-A317-302*
BGB-A317-302 var en randomiserad, kontrollerad, öppen, global fas 3-studie där man jämförde effekten av tislelizumab med kemoterapi hos patienter med ej resektabel, recidiverande, lokalt avancerad eller metastaserad OSCC som progredierat under eller efter tidigare systemisk behandling. Patienterna rekryterades utan hänsyn till tumörens PD-L1-uttryck. Om möjligt testades arkiverade eller färska tumörprover retrospektivt avseende PD-L1-uttryck. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på såväl tumören som tumörassocierade immunceller.

Patienter som tidigare behandlats med PD-1/PD-L1-hämmare och med tumörinvasion i kringliggande organ nära sjukdomsstället i esofagus (t.ex. aorta eller luftvägar) exkluderades från studien.

Randomiseringen stratifierades efter geografisk region (Asien [förutom Japan] eller Japan eller USA/EU), ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) och efter prövarens val av kemoterapi (ICC) (paklitaxel eller docetaxel eller irinotekan). Valet av kemoterapi gjordes av prövaren före randomiseringen.

Patienterna randomiserades (1:1) till att få tislelizumab 200 mg var 3:e vecka eller prövarens val av kemoterapi (ICC) av något av de följande, som samtliga gavs intravenöst:
- paklitaxel 135-175 mg/m² dag 1, var 3:e vecka (även i doser om 80-100 mg/m$^2$ per vecka enligt lokala och/eller nationella riktlinjer för standardbehandling)
- docetaxel 75 mg/m$^2$ dag 1, var 3:e vecka
- irinotekan 125 mg/m$^2$ dag 1 och 8, var 3:e vecka.

Patienterna behandlades med Tevimbra eller en av prövaren vald kemoterapi fram till sjukdomsprogression, bedömt av prövaren enligt RECIST version 1.1, eller oacceptabel toxicitet.

Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna och därefter var 9:e vecka.

Primärt effektmått var total överlevnad (OS) i intent-to-treat-gruppen (ITT). Sekundära effektmått var OS i gruppen med PD-L1-positivitet (PD-L1-score vid visuell bedömning enligt Combined Positive score, nu känd som Tumour Area Positivity [TAP] PD-L1-score på ≥ 10 %), objektiv responsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS) och responsduration (DoR), bedömt av prövaren enligt RECIST v1.1.

Totalt rekryterades 512 patienter och randomiserades till tislelizumab (N = 256) eller av prövaren vald kemoterapi (N = 256; paklitaxel [N = 85], docetaxel [N = 53] eller irinotekan [N = 118]). Av de 512 patienterna hade 142 (27,7 %) PD-L1-uttryck ≥ 10 %, 222 (43,4 %) hade PD-L1-uttryck < 10 % och 148 (28,9 %) hade okänd PD-L1-status vid baslinjen.

Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 63 år (intervall: 35 till 86), 39,5 % var 65 år eller äldre, 84 % var män, 19 % var kaukasier och 80 % asiater, 25 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 75 % hade ECOG 1. 95 % av studiepopulationen hade metastaserad sjukdom när de gick med i studien. Samtliga patienter hade tidigare fått minst en kemoterapibehandling mot sin cancer, vilket hos 97 % av patienterna hade utgjorts av platinabaserad kemoterapi.

Vid tidpunkten för den förspecificerade slutliga analysen visade BGB-A317-302 en statistiskt signifikant förbättring av OS hos patienterna som randomiserats till tislelizumab jämfört med hos patienterna i ICC-gruppen. Stratifierat HR var 0,70 (95 % KI: 0,57; 0,85; 1-sidigt p-värde på 0,0001) med en median-OS på 8,6 månader (95 % KI: 7,5; 10,4) i tislelizumab-armen jämfört med 6,3 månader (95 % KI: 5,3; 7,0) i ICC-armen. Mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 20,8 månader i tislelizumabgruppen och 21,1 månader i ICC-gruppen.

En uppdaterad analys med ytterligare 24 månaders uppföljning efter den förspecificerade slutliga analysen visade fortsatt samma effektresultat som vid den slutliga analysen. Mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 44,7 månader i tislelizumab-armen och 44,0 månader i ICC-armen.

Effektresultaten från den uppdaterade analysen visas i tabell 10 och figur 9.

**Tabell 10 Effektresultat i BGB-A317-302 – Uppdaterad analys**

| **Effektmått** | **Tevimbra (N = 256)** | **Kemoterapi (N = 256)** |
|---|---|---|
| **OS** | | |
| Antal dödsfall, n (%) | 233 (91,0) | 233 (91,0) |
| Median (månader)[a] (95 % KI) | 8,6 (7,5; 10,4) | 6,3 (5,3; 7,0) |
| Riskkvot (95 % KI)[b] | 0,71 (0,59; 0,86) | |
| p-värde[c] | p = 0,0002 | |
| **PFS bedömd av prövaren[d]** | | |
| Sjukdomsprogression eller död, n (%) | 229 (89,5) | 181 (70,7) |
| Median (månader) (95 % KI) | 1,6 (1,4; 2,7) | 2,1 (1,5; 2,7) |
| Riskkvot (95 % KI) | 0,82 (0,67; 1,01) | |
| **ORR, bekräftad av prövaren[d]** | | |
| ORR (%) (95 % KI) | 15,2 (11,1; 20,2) | 6,6 (3,9; 10,4) |
| Medianvärde för responsduration, bekräftat av prövaren (månader) (95 % KI) | 11,3 (6,5; 14,4) | 6,3 (2,8; 8,5) |

OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens

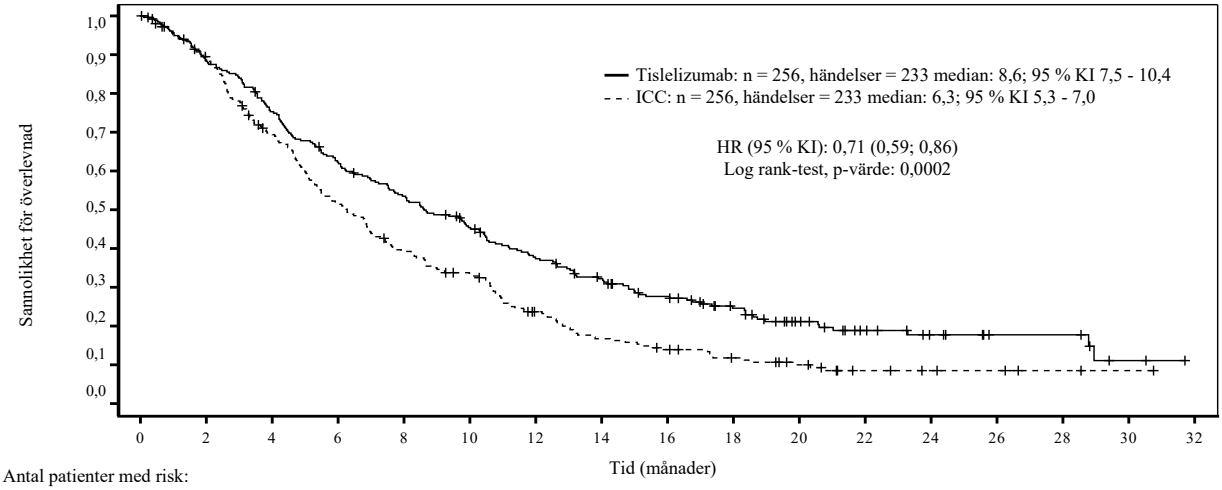
[a] Beräknat med Kaplan-Meier-metod.

[b] Beräknad med Cox regressionsmodell och med behandling som kovariat, stratifierad efter ECOG-status vid baslinjen och prövarens val av kemoterapi.

[c] Nominellt ensidigt p-värde baserat på log-rank-test stratifierat efter ECOG-funktionsstatus och prövarens val av kemoterapi.

[d] Baserat på ad hoc-analys.

**Figur 9 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-302 (ITT-gruppen) – uppdaterad analys**




Antal patienter med risk:

| Tid | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tislelizumab | 256 | 245 | 226 | 214 | 191 | 172 | 157 | 144 | 134 | 122 | 110 | 96 | 88 | 81 | 73 | 63 | 59 | 52 | 44 | 35 | 30 | 25 | 20 | 18 | 13 | 11 | 8 | 8 | 8 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ICC | 256 | 235 | 219 | 191 | 167 | 143 | 124 | 105 | 93 | 83 | 77 | 59 | 51 | 42 | 36 | 34 | 29 | 26 | 21 | 19 | 15 | 11 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |

Nominellt ensidigt p-värde baserat på log-rank-test stratifierat efter ECOG-funktionsstatus och prövarens val av kemoterapi.

Effekt och PD-L1-undergrupper (uppdaterad analys):
Vid den uppdaterade analysen av OS i PD-L1-positiva undergrupper (PD-L1-uttryck ≥ 10 %), var stratifierad HR för OS 0,54 (95 % KI: 0,36 till 0,79). Medianöverlevnaden var 10,2 månader (95 % KI: 8,5 till 14,5 månader) i tislelizumabgruppen och 5,1 månader (95 % KI: 3,8 till 8,2 månader) i ICC-gruppen.

I den PD-L1-negativa undergruppen (PD-L1-uttryck < 10 %) var stratifierad riskkvot (HR) för OS 0,86 (95 % KI: 0,65 till 1,14), med en total överlevnad på i median 7,5 månader (95 % KI: 5,5 till 8,9 månader i tislelizumabgruppen och 5,8 månader (95 % KI: 4,8 till 6,9 månader) i ICC-gruppen.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tislelizumab för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av maligna tumörer (undantaget centrala nervsystemet, hematopoetisk och lymfoid vävnad) (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för tislelizumab har analyserats för Tevimbra både som monoterapi och i kombination med kemoterapi.

PK för tislelizumab har beskrivits med användning av populationsfarmakokinetisk analys med sammanslagna data för 2 596 patienter med avancerade maligniteter som fick tislelizumabdoser på 0,5 till 10 mg/kg varannan vecka, 2,0 och 5,0 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka och 200 mg var 3:e vecka.

Tiden för att uppnå 90 % steady state är cirka 84 dagar (12 veckor) efter 200 mg-doser givna en gång var 3:e vecka, och ackumuleringskvoten vid steady state för tislelizumabs PK-exponering är cirka tvåfaldig.

Absorption

Tislelizumab administreras intravenöst och är därför fullständigt biotillgängligt omedelbart.

Distribution

En populationsfarmakokinetisk analys visar att distributionsvolymen vid steady state är 6,42 l, vilket är typiskt för monoklonala antikroppar med begränsad distribution.

Metabolism

Tislelizumab förväntas brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var clearance av tislelizumab 0,153 l/dag med en variabilitet mellan individer på 26,3 %. Geometriskt medelvärde för halveringstiden i terminalfasen var cirka 23,8 dagar med en variationskoefficient på 31 %.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vid doseringsregimerna 0,5 mg/kg till 10 mg/kg en gång varannan eller var tredje vecka (inklusive 200 mg en gång var tredje vecka) var PK för tislelizumab linjär och exponeringen dosproportionell.

Särskilda populationer

Effekterna av olika kovariater på tislelizumabs farmakokinetik har undersökts i populationsfarmakologiska analyser. Följande faktorer hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för tislelizumab: ålder (intervall 18-90 år), vikt (intervall 32 till 130 kg), kön, etnicitet (kaukasier, asiater, övriga), lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [$CL_{Cr}$] ≥ 30 ml/min), lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ 3 gånger ULN, oavsett ASAT) samt tumörbörda.

*Nedsatt njurfunktion*
Inga dedikerade studier av tislelizumab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. I populationsfarmakokinetiska analyser av tislelizumab fann man inga kliniskt relevanta skillnader i clearance av tislelizumab mellan patienter med lätt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr}$ 60-89 ml/min, N = 1 046) eller måttligt nedsatt njurfunktion ($CL_{Cr}$ 30-59 ml/min, n = 320) och patienter med normal njurfunktion ($CL_{Cr}$ ≥ 90 ml/min, n = 1 223). Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på exponeringen för tislelizumab (se avsnitt 4.2). Baserat på det begränsade antalet patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (n = 5) kan inga säkra slutsatser dras om effekten av kraftigt nedsatt njurfunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

*Nedsatt leverfunktion*
Inga dedikerade studier av tislelizumab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. I populationsfarmakokinetiska analyser av tislelizumab fann man inga kliniskt relevanta skillnader i clearance av tislelizumab mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 till 1,5 x ULN, oavsett ASAT, n = 396) eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 till 3 x ULN, oavsett ASAT; n = 12), jämfört med hos patienter med normal leverfunktion (bilirubin ≤ ULN och ASAT = ULN, n = 2 182) (se avsnitt 4.2). På grund av det begränsade antalet patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 x ULN, oavsett ASAT, n = 2) kan inga säkra slutsatser dras om effekten av kraftigt nedsatt leverfunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologistudier med upprepad dosering till cynomolgusapor med intravenös administrering vid doserna 3, 10, 30 eller 60 mg/kg varannan vecka i 13 veckor (7 dosadministreringar) observerades ingen behandlingsrelaterad toxicitet eller histopatologiska förändringar upp till 30 mg/kg varannan vecka motsvarande 4,3 till 6,6 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska dosen 200 mg.

Inga studier av utvecklings- eller reproduktionstoxicitet eller djurstudier av fertiliteten har utförts med tislelizumab.

Inga studier har utförts för att bedöma tislelizumabs potentiella karcinogenicitet eller gentoxicitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat)
Citronsyramonohydrat
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-histidin
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som omnämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter öppnandet

Efter öppnandet ska läkemedlet spädas och infunderas omedelbart (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning före administrering av läkemedlet).

Efter beredning av infusionslösning

Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 10 dagar (240 timmar) vid 2°C till 8°C. I dessa 10 dagar (240 timmar) inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2°C till 8°C), tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25°C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning.

Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden. Utspädd lösning får inte frysas.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml Tevimbra-koncentrat levereras i injektionsflaska av klart typ 1-glas, med grå propp av klorbutyl med FluroTec-beläggning och förseglat flip-off-lock.
Tevimbra finns i förpackning om 1 injektionsflaska samt i flerpack innehållande 2 injektionsflaskor (2 förpackningar med en i varje).

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utspädd infusionslösning ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Beredning av infusionslösning

- Det behövs två injektionsflaskor med Tevimbra för varje dos.
- Ta ut injektionsflaskorna ur kylskåpet utan att skaka dem.
- Inspektera varje injektionsflaska avseende partiklar och missfärgning före administreringen. Koncentratet är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljust gul lösning. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Vänd injektionsflaskorna försiktigt upp och ner utan att skaka dem. Dra upp lösning ur två injektionsflaskor (totalt 200 mg i 20 ml) i en spruta och överför lösningen till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 2 till 5 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ner för att undvika skumbildning eller att lösningen skär sig.

Administrering

- Administrera den utspädda Tevimbra lösningen via infusion genom en intravenös administreringsslang med ett sterilt, icke-pyrogent lågproteinbindande inbyggt eller monterat filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer och en area på cirka 10 $cm^2$.
- Den första infusionen ska ges under 60 minuter. Om den tolereras väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter.
- Inga andra läkemedel ska administreras samtidigt via samma infusionsslang.
- Tevimbra får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Den intravenösa slangen måste spolas igenom efter infusionens slut.
- Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan.
- Injektionsflaskor med Tevimbra är endast avsedda för engångsbruk.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/001-002

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

# BILAGA II

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Tevimbra lanseras i en medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om patientkortet innehåll och format, inklusive kommunikationsmetoder, distributionsmodeller och andra aspekter av programmet.

Patientkortet syftar till att öka patienternas kunskaper om tecken och symtom relevanta för tidig upptäckt/identifiering av potentiella immunrelaterade biverkningar och att informera dem om när de ska söka medicinsk vård. Patienterna uppmanas även att på kortet notera kontaktuppgifter till läkaren och att informera andra läkare om att patienten behandlas med Tevimbra. Patientkortet är utformat att bäras av patienten hela tiden så att det kan uppvisas för all sjukvårdpersonal som patienten träffar.

I alla medlemsstater där Tevimbra marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva och använda Tevimbra har tillgång till/förses med patientkortet som de får av sjukvårdspersonalen.

Patientkortet ska innehålla följande huvuddelar:

- Beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på immunrelaterade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunrelaterade hudbiverkningar, nefrit och andra immunrelaterade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner, och vikten av att omedelbart meddela behandlande läkare vid symtom.
- Vikten av att inte själv försöka behandla några symtom utan att första tala med hälso- och sjukvårdspersonal.
- Vikten av att alltid bära med sig patientkortet och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal de träffar, förutom förskrivaren (t.ex. personal på akutmottagning).
- Ett varningsmeddelande för att informera vårdpersonal som behandlar patienten oavsett tillfälle, inklusive vid akuta tillstånd, att patienten behandlas med Tevimbra.
- En påminnelse om att alla kända eller misstänkta biverkningar också kan rapporteras till lokala tillsynsmyndigheter.
- Kontaktuppgifter till patientens Tevimbra-förskrivare.

Patientkortet påminner patienterna om viktiga symtom som omedelbart måste rapporteras till läkaren.

# BILAGA III

# MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

## 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
10 ml = 100 mg

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNADE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/001 1 injektionsflaska

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR FLERPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

## 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Flerpack: 2 (2 x 1) injektionsflaskor

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) injektionsflaskor

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

## 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska. Del av multipelförpackning. Få inte säljas separat.

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) injektionsflaskor

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

## 17. UNIK IDENTIETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg sterilt koncentrat
tislelizumab

## 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

## 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

## 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml = 100 mg

## 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. efter spädning
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

## 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BeOne Medicines Ireland Limited

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

| | |
|---|---|
| EU/1/23/1758/001 | 1 injektionsflaska |
| EU/1/23/1758/002 | 2 (2 x 1) injektionsflaskor |

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

## 17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

## 18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIG ÖGA

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning**
tislelizumab

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du alltid har med dig patientkortet under behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**


1. Vad Tevimbra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tevimbra
3. Hur Tevimbra ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tevimbra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar


## 1. Vad Tevimbra är och vad det används för

Tevimbra är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen tislelizumab. Det är en monoklonal antikropp, en typ av protein som har utformats för att känna igen och fästa på ett särskilt mål i kroppen som kallas programmerad celldöd 1-receptor (PD-1) och finns på ytan av T- och B-celler (vita blodkroppar som utgör en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). När PD-1 aktiveras av cancerceller kan den stänga av aktiviteten hos T-celler. Genom att blockera PD-1 kan Tevimbra hjälpa immunsystemet att bekämpa cancer.

Tevimbra används till vuxna för att behandla:
- en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer.
- en typ av lungcancer som kallas utbredd småcellig lungcancer.
- en typ av magcancer som kallas avancerad magcancer eller adenokarcinom i magsäcken eller i den esofagogastriska förbindelsen.
- en typ av cancer i matstrupen, som kallas skivepitelcancer i esofagus.

Fråga din läkare om du undrar hur Tevimbra fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel.

Tevimbra kan ges i kombination med andra cancerläkemedel. Det är viktigt att du läser bipacksedlarna även för dessa andra läkemedel. Fråga din läkare om du undrar något över de andra läkemedlen.

## 2. Vad du behöver veta innan du får Tevimbra

**Du ska inte få Tevimbra**
- om du är allergisk mot tislelizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Tala med läkare om du är osäker.

**Varningar och försiktighet**
Tala med läkare innan du får Tevimbra om du har eller har haft:
- en autoimmun sjukdom (innebär att kroppens eget försvarssystem angriper normala celler)
- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i njuren (nefrit)
- pneumoni eller inflammation i lungorna (pneumonit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- ett allvarligt hudutslag
- problem med hormonproducerande körtlar (binjurar, hypofys, sköldkörtel)
- diabetes mellitus typ 1
- en transplantation av solida organ
- en infusionsrelaterad reaktion
- en sällsynt sjukdom där immunsystemet tillverkar för många av de annars normala infektionsbekämpande cellerna histiocyter och lymfocyter, vilket kan leda till förstorad lever och/eller mjälte, hjärtproblem och njurpåverkan: du kan få symtom som feber, hudutslag, svullna lymfkörtlar, problem med att andas och lätt att få blåmärken. Tala omedelbart om för läkaren om du får dessa symtom samtidigt (hemofagocyterande lymfohistiocytos)

Om något av det ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med läkaren innan du får Tevimbra.

<u>Var uppmärksam på allvarliga biverkningar</u>
Tevimbra kan ha allvarliga biverkningar, som ibland kan bli livshotande och kan leda till döden. Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av dessa allvarliga biverkningar under behandlingen med Tevimbra:
- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i njuren (nefrit)
- inflammation i lungorna (pneumonit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- kraftiga hudreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)): du kan få symtom som feber, influensaliknande symtom, utslag, klåda, blåsor eller sår i munnen eller på andra fuktiga ställen
- problem med hormonproducerande körtlar (i synnerhet binjurar, hypofys och sköldkörtel): du kan få symtom som snabba hjärtslag, utmattning, viktökning eller viktminskning, yrsel eller svimning, håravfall, du blir kall och fryser, får förstoppning, huvudvärk som inte går över eller en ovanlig typ av huvudvärk
- diabetes mellitus typ 1
- infusionsrelaterad reaktion
- muskelinflammation (myosit)
- hjärtmuskelinflammation (myokardit)
- inflammation i hinnorna som omger hjärtat (perikardit).
- ledinflammation (artrit)
- inflammatorisk sjukdom som orsakar muskelsmärta och stelhet, särskilt i axlar och höfter (polymyalgia reumatika): symtom kan omfatta smärtor i axlar, nacke, överarmar, skinkor, höfter eller lår, stelhet i de drabbade områdena, smärta eller stelhet i handleder, armbågar eller knän
- nervinflammation: symtom kan omfatta smärta, svaghet och förlamning i kroppens lemmar (Guillain-Barres syndrom)

➢ Mer information om symtomen på ovanstående biverkningar finns i avsnitt 4 (”Eventuella biverkningar”). Rådfråga läkare om du undrar något eller känner dig orolig.

**Patientkort**
Viktig information i denna bipacksedel hittar du även i patientkortet som du har fått av läkaren. Det är viktigt att du alltid har med dig patientkortet och visar det för hälso- och sjukvårdspersonalen om du har tecken och symtom som kan tyda på immunrelaterade biverkningar (se listan ovan under” Var uppmärksam på allvarliga biverkningar”) för att få en snabb diagnos och rätt behandling.

**Övervakning under behandling med Tevimbra**
Läkaren kommer att göra undersökningar och tester med jämna mellanrum (t.ex. tester av lever- och njurfunktion, röntgen) både före och under behandlingen.

Läkaren kommer också att ta blodprover regelbundet före och under behandlingen med Tevimbra för att följa upp blodsockervärde och hormonnivåer i kroppen. Tevimbra kan påverka blodsockervärdet och hormonnivåerna.

**Barn och ungdomar**
Tevimbra ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

**Andra läkemedel och Tevimbra**
Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar några läkemedel som hämmar immunsystemet, t.ex. kortikosteroider (som prednison), eftersom dessa läkemedel kan inverka på effekten av Tevimbra. När du väl har börjat med Tevimbra kan läkaren dock ge dig kortikosteroider för att minska eventuella biverkningar.

**Graviditet och amning**
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

Du ska inte ges Tevimbra om du är gravid såvida inte läkaren ordinerat det åt dig. Effekterna av Tevimbra på gravida kvinnor är inte kända, men det finns en risk att det aktiva innehållsämnet, tislelizumab, kan skada ett foster.
- Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Tevimbra och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala om det för läkaren.

Det är okänt om Tevimbra kan passera över i bröstmjölk. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. Om du ammar ska du tala om det för läkaren. Du ska inte amma under behandling med Tevimbra och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.

**Körförmåga och användning av maskiner**
Tevimbra har mindre effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Trötthet och svaghet är möjliga biverkningar av Tevimbra. Kör inte något fordon och använd inte maskiner när du har fått Tevimbra om du inte är säker på att du mår bra.

**Tevimbra innehåller natrium**
Tala om för läkaren om du står på saltfattig kost innan du får Tevimbra. Detta läkemedel innehåller 1,6 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml koncentrat. En enskild infusion av Tevimbra innehåller 32 mg natrium ifrån två 10 ml-injektionsflaskor före spädning. Detta motsvarar 1,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Tevimbra ska spädas i en infusionslösning som innehåller natriumklorid. Detta ska beaktas av patienter som ordinerats saltfattig (natriumfattig) kost.

**Tevimbra innehåller polysorbat**
Detta läkemedel innehåller 0,2 mg polysorbat 20 per ml koncentrat, motsvarande 4,0 mg i två 10 ml injektionsflaskor vid en enstaka infusion med Tevimbra. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

## 3. Hur Tevimbra ges

Du får Tevimbra på sjukhus eller läkarmottagning under övervakning av en erfaren läkare.
- Den vanliga dosen Tevimbra är 200 mg, vilket ges som intravenös infusion (dropp i en ven) var tredje vecka.
- Den första dosen Tevimbra ges genom infusion under 60 minuter. Om du tål den första dosen väl kommer nästa infusion att ges under 30 minuter.
- När Tevimbra ges i kombination med kemoterapi får du först Tevimbra och därefter kemoterapi.
- Läs bipacksedlarna till dina andra cancermediciner för att förstå hur de ska användas. Om du har frågor, vänd dig till läkaren.
- Läkaren bestämmer hur många behandlingar du behöver.

**Om du missar en dos av Tevimbra**
- Ring omedelbart till läkaren och boka en ny tid.
- Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

**Om du slutar med Tevimbra behandling**
Om du slutar med behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra. Avbryt inte behandlingen med Tevimbra utan att först tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om din behandling eller om användning av detta läkemedel, kontakta läkare.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar av Tevimbra kan vara allvarliga (se listan under ”Var uppmärksam på allvarliga biverkningar” i avsnitt 2 av denna bipacksedel). Om du får någon av dessa allvarliga biverkningar, **tala omedelbart om det för din läkare.**

**Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart Tevimbra:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- svaghet, snabb hjärtrytm, andfåddhet (anemi)
- spontan blödning eller blåmärken (trombocytopeni)
- underaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till trötthet, viktökning, hud- och hårförändringar (hypotyreos)
- hosta
- illamående
- diarré
- hudutslag
- klåda (pruritus)
- trötthet (fatigue)
- feber
- minskad aptit
- förhöjd nivå av leverenzymet aspartataminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av leverenzymet alaninaminotransferas i blodet
- förhöjd nivå i blodet av bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan orsaka gulaktig hud och gulaktiga ögon, vilket tyder på leverproblem

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- lunginflammation
- frekventa infektioner, feber, frossa, halsont eller munsår på grund av infektioner (neutropeni eller lymfopeni)

- överaktiv sköldkörtel vilket kan leda till hyperaktivitet, svettningar, viktminskning och törst (hypertyreos)
- utmattning, svullnad längst ner på halsen, smärtor på framsidan av halsen – kan vara symtom på sköldkörtelproblem (tyreoidit)
- förhöjt blodsocker, törst, muntorrhet, att behöva kissa oftare, trötthet, ökad aptit med viktminskning, förvirring, illamående, kräkningar, fruktdoftande andedräkt, andningssvårigheter eller torr och rodnad hud – kan vara symtom på högt blodsocker (hyperglykemi).
- trötthet, förvirringstillstånd, muskelryckningar, kramper (hyponatremi)
- muskelsvaghet, muskelspasmer, onormal hjärtrytm (hypokalemi)
- ökat blodtryck (hypertoni)
- andningssvårigheter (dyspné)
- andfåddhet, hosta eller bröstsmärtor – kan vara symtom på lungproblem (pneumonit)
- munsår eller sår med inflammation i tandköttet (stomatit)
- sjukdomskänsla (illamående), kräkningar, aptitförlust, smärta i högra sidan av magen, gulfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörkfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än vanligt – kan vara symtom på leverproblem (hepatit)
- ledvärk (artralgi)
- muskelvärk (myalgi)
- förhöjd nivå av leverenzymet alkaliskt fosfatas
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, ansträngd andhämtning eller väsande andning, svindel eller feber som kan förekomma under infusionen eller upp till 24 timmar efter infusion – kan vara symptom på infusionsrelaterad reaktion
- låg nivå av hemoglobin i blodet
- låga nivåer av följande blodkroppar i blodet: lymfocyter, neutrofiler och trombocyter
- höga nivåer av följande enzymer i blodet: alaninaminotransferas, alkalinaminotransferas, aspartataminotransferas och kreatinkinas
- hög nivå av alkaliskt fosfatas i blodet
- hög nivå av bilirubin i blodet
- hög nivå av kreatinin i blodet
- hög nivå av glukos i blodet
- låga nivåer av kalium och natrium i blodet

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
- tillstånd där binjurarna inte tillverkar tillräckligt av vissa hormoner (binjurebarksvikt)
- frekvent huvudvärk, synförändringar (sämre syn eller dubbelseende), utmattning och/eller svaghet, förvirring, lågt blodtryck, yrsel – kan vara symtom på problem med hypofysen (hypofysit)
- högt blodsocker, hungrigare eller törstigare än normalt, kissar oftare än normalt – kan vara symtom på diabetes mellitus
- röda ögon, ont i ögonen och svullna ögon – kan vara symtom på problem med uvea, skiktet i ögat mellan ögonvitan och ögongloben (uveit)
- bröstsmärtor, snabba eller onormala hjärtslag, andfåddhet vid vila eller under aktivitet, vätskeansamling med svullnad av benen, fotlederna och fötterna, trötthet – kan vara symtom på hjärtmuskelproblem (myokardit)
- bröstsmärtor, feber, hosta, hjärtklappning – kan vara symtom på problem med hjärtsäcken som omger hjärtat (perikardit)
- svår smärta i övre delen av magen, illamående, kräkningar, feber, ömhet över magen – kan vara symtom på problem med bukspottkörteln (pankreatit)
- diarré eller tätare tarmtömningar än normalt, svart avföring, klibbig avföring, blod eller slem i avföringen, svår smärta eller ömhet i buken – kan vara symtom på tarmproblem (kolit)
- missfärgning av huden (vitiligo)
- klåda eller flagande hud, sår i huden – kan vara symtom på svåra hudreaktioner
- muskelvärk, stelhet, svaghet, bröstsmärtor eller kraftig trötthet – kan vara symtom på muskelproblem (myosit)
- ledvärk, stelhet, svullnad eller rodnad, minskat rörelseomfång i lederna – kan vara symtom på ledproblem (artrit)

- förändringar i mängden urin eller dess färg, smärta när man kissar, smärta i njurtrakten – kan vara symtom på njurproblem (nefrit)
- hög nivå av hemoglobin i blodet
- låg nivå av leukocyter i blodet
- hög nivå av lymfocyter i blodet
- låg nivå av albumin i blodet
- låg nivå av glukos i blodet
- höga nivåer av kalium och natrium i blodet

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):
- allvarliga nervproblem, vilket kan orsaka andningssvårigheter, stickningar eller ”nålar” i fingrar, tår, fotleder eller handleder, svaghet i benen som sprider sig till överkroppen, ostadig gång eller oförmåga att gå i trappor, problem med ansiktsmimik och att tala, tugga eller svälja, dubbelseende eller oförmåga att röra ögonen, svårighet med blåskontroll eller tarmfunktion, snabba hjärslag och förlamning – kan vara symtom på Guillain-Barrés syndrom.
- glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)
- allvarliga utslag och rodnader i huden på överkroppen som snabbt sprider sig till andra delar av kroppen, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagande hud, ibland med influensaliknande symtom som feber, halsont, hosta och ledvärk (Stevens-Johnsons syndrom)
- inflammation i urinblåsan: tecken och symtom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken (icke-infektiös cystit)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):
- en sjukdom där immunsystemet tillverkar för många av de annars normala infektionsbekämpande cellerna histiocyter och lymfocyter: du kan få symtom som feber, hudutslag, svullna lymfkörtlar, problem med att andas och lätt att få blåmärken (hemofagocyterande lymfohistiocytos)
- brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

**Följande biverkningar har rapporterats när du får Tevimbra tillsammans med andra cancerläkemedel**

Det är viktigt att du läser bipacksedlarna för alla andra cancerläkemedel som du får eftersom även de kan ge biverkningar.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- lunginflammation
- svaghet, snabba hjärtslag, andfåddhet (anemi)
- spontana blödningar eller blåmärken (trombocytopeni)
- täta infektioner, feber, frossa, halsont eller munsår på grund av infektioner (neutropeni eller lymfopeni)
- underaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till trötthet, viktökning, hud- och hårförändringar (hypotyreos)
- förhöjd blodsockernivå, törst, muntorrhet, behov av att kissa oftare, trötthet, ökad aptit med viktminskning, förvirring, illamående, kräkningar, fruktdoftande andedräkt, andningssvårigheter och torr eller rodnad hud – kan vara symtom på hyperglykemi
- trötthet, förvirring, muskelryckningar, kramper (hyponatremi)
- muskelsvaghet, muskelspasmer, onormal hjärtrytm (hypokalemi)
- hosta
- illamående
- diarré
- hudutslag
- klåda (prurit)
- ledvärk (artralgi)

- trötthet
- feber
- minskad aptit
- förhöjd nivå av leverenzymet aspartataminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av leverenzymet alaninaminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar, i blodet, vilket kan orsaka gulfärgning av hud och ögon och tyder på problem med levern
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet, ett ämne som normalt elimineras via njurarna ut i urinen – detta kan betyda att dina njurar inte fungerar som de ska
- låg nivå av hemoglobin i blodet
- låga nivåer i blodet av följande blodkroppar: leukocyter, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter
- låg nivå av natrium i blodet

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- överaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till hyperaktivitet, svettningar, viktminskning och törst (hypertyreos)
- högt blodsocker, hungrigare eller törstigare än normalt, kissar oftare än normalt – kan vara symtom på diabetes mellitus
- bröstsmärtor, snabba eller onormala hjärtslag, andfåddhet vid vila eller under aktivitet, vätskeansamling med svullnad av benen, fotlederna och fötterna, trötthet – kan vara symtom på hjärtmuskelproblem (myokardit)
- förhöjt blodtryck (hypertoni)
- andningssvårigheter (dyspné)
- andfåddhet, hosta eller bröstsmärtor – kan vara symtom på lungproblem (pneumonit)
- svår smärta i övre delen av buken, illamående, kräkningar, feber, ömhet över buken – kan vara symtom på problem med bukspottkörteln (pankreatit)
- munsår eller sår med inflammation i tandköttet (stomatit)
- diarré eller tätare avföringar än vanligt, svart, tjärliknande och klistrig avföring, blod eller slem i avföringen, svår smärta eller ömhet i magen – kan vara symtom på tarmproblem (kolit)
- sjukdomskänsla (illamående), kräkningar, aptitförlust, smärta i högra sidan av buken, gulfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörkfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än vanligt – kan vara symtom på leverproblem (hepatit)
- muskelsmärta (myalgi)
- ledvärk, stelhet, svullnad eller rodnad, minskat rörelseomfång i lederna – kan vara symtom på ledproblem (artrit)
- förhöjd nivå av leverenzymet alkaliskt fosfatas i blodet
- frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, andfåddhet eller väsande andning, yrsel eller feber som kommer under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen – kan vara symtom på en infusionsrelaterad reaktion
- höga nivåer av följande enzymer i blodet: alaninaminotransferas och aspartataminotransferas
- hög nivå av bilirubin i blodet
- höga nivåer av kreatinkinas och kreatinin i blodet
- hög nivå av glukos i blodet
- hög nivå av kalium i blodet
- låg nivå av kalium i blodet

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- sjukdom där immunförsvaret angriper de körtlar som producerar fukt för kroppen, såsom tårar och saliv (Sjögrens syndrom)
- utmattning, svullnad längst ner på halsen, smärtor på framsidan av halsen – kan vara symtom på sköldkörtelproblem (tyreoidit)
- binjurebarksvikt (tillstånd där binjurarna inte tillverkar tillräckligt av vissa hormoner)
- frekvent huvudvärk, synförändringar (sämre syn eller dubbelseende), utmattning och/eller svaghet, förvirring, lågt blodtryck, yrsel – kan vara symtom på problem med hypofysen (hypofysit)

- röda ögon, ont i ögonen och svullna ögon – kan vara symtom på problem med uvea, skiktet i ögat mellan ögonvitan och ögongloben (uveit)
- förändringar i mängden urin eller dess färg, smärta när man kissar, smärta i njurtrakten – kan vara symtom på njurproblem (nefrit)
- muskelvärk, stelhet, svaghet, bröstsmärtor eller kraftig trötthet – kan vara symtom på muskelproblem (myosit)
- missfärgning av huden (vitiligo)
- hög nivå av lymfocyter i blodet
- låg nivå av albumin i blodet
- hög nivå av alkaliskt fosfatas i blodet
- låg nivå av glukos i blodet
- hög nivå av natrium i blodet

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- en sjukdom där immunsystemet tillverkar för många av de annars normala infektionsbekämpande cellerna histiocyter och lymfocyter: du kan få symtom som feber, hudutslag, svullna lymfkörtlar, problem med att andas och lätt att få blåmärken (hemofagocyterande lymfohistiocytos)
- inflammation i hjärnan, vilket kan orsaka förvirring, feber, problem med minnet eller anfall (encefalit)
- allvarliga nervproblem, vilket kan orsaka andningssvårigheter, stickningar eller ”nålar” i fingrar, tår, fotleder eller handleder, svaghet i benen som sprider sig till överkroppen, ostadig gång eller oförmåga att gå i trappor, problem med ansiktsmimik och att tala, tugga eller svälja, dubbelseende eller oförmåga att röra ögonen, svårighet med blåskontroll eller tarmfunktion, snabba hjärtslag och förlamning – kan vara symtom på Guillain-Barrés syndrom
- muskelsvaghet och trötthet (myasthenia gravis)
- bröstsmärtor, feber, hosta, hjärtklappning – kan vara symtom på problem med hjärtsäcken som omger hjärtat (perikardit)
- klåda eller flagande hud, sår i huden – kan vara symtom på svåra hudreaktioner

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningar som anges ovan.

**Användning av Tevimbra ska avslutas och läkare ska uppsökas omedelbart om du märker några av följande symtom:**

**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**
- rödaktiga icke upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällning av huden, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom ( TEN)

**Rapportering av biverkningar**
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tevimbra ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska är ansvarig för att förvara detta läkemedel och kassera eventuellt oanvänd produkt på rätt sätt. Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 10 dagar (240 timmar) vid 2°C till 8°C. I dessa 10 dagar (240 timmar) inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2°C till 8°C), tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25°C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten, när den har utspätts, användas omedelbart.

Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden. Utspädd lösning får inte frysas.

Spara inte oanvänd infusionslösning för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**
- Den aktiva substansen är tislelizumab. Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg tislelizumab.
- Varje injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab i 10 ml koncentrat.

Övriga innehållsämnen är natriumcitrat (dihydrat) (se avsnitt 2 ”Tevimbra innehåller natrium”), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**
Tevimbra koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljusgul lösning.

Tevimbra finns i förpackningar om 1 injektionsflaska och i flerpack innehållande 2 (2 förpackningar med 1 i varje) injektionsflaskor.

**Innehavare av godkännande för försäljning**
BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

**Tillverkare**
BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nederländerna

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Tevimbra injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab.

Utspädd infusionslösning ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

**Beredning av infusionslösning**

- Det behövs två injektionsflaskor med Tevimbra för varje dos.
- Ta ut injektionsflaskorna ur kylskåpet utan att skaka dem.
- Inspektera varje injektionsflaska avseende partiklar och missfärgning före administreringen. Koncentratet är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljust gul lösning. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Vänd injektionsflaskorna försiktigt upp och ner utan att skaka dem. Dra upp lösning ur två injektionsflaskor (totalt 200 mg i 20 ml) i en spruta och överför lösningen till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 2 till 5 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ner för att undvika skumbildning eller att lösningen skär sig.

**Administrering**

- Administrera den utspädda Tevimbralösningen via infusion genom en intravenös administreringsslang med ett sterilt, icke-pyrogent lågproteinbindande inbyggt eller monterat filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer och en area på cirka 10 $cm^2$.
- Den första infusionen ska ges under 60 minuter. Om den tolereras väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter.
- Inga andra läkemedel ska administreras samtidigt via samma infusionsslang.
- Tevimbra får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 10 dagar (240 timmar )vid 2°C till 8°C. I dessa 10 dagar (240 timmar) inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2°C till 8°C), tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25°C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.
- Utspädd lösning får inte frysas.
- Eventuella läkemedelsrester i injektionsflaskan ska kasseras.
- Den intravenösa slangen måste spolas igenom efter infusionens slut.
- Tevimbra injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.