

# TEVIMBRA®

tislelizumabe

Solução para Diluição para Infusão 10 mg/ml

## Bula do Profissional de Saúde

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

---

### TEVIMBRA®

tislelizumabe

### APRESENTAÇÃO

TEVIMBRA® 10mg/ml é uma solução para diluição para infusão. Cada ml de solução contém 10 mg de tislelizumabe.

TEVIMBRA® é apresentado em embalagem contendo um frasco de vidro com 10 ml de solução concentrada (100 mg de tislelizumabe).

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

tislelizumabe.....100 mg

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose di-hidratada, polissorbato 20, água para injetáveis.

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

---

### 1. INDICAÇÃO

#### **Carcinoma escamoso de esôfago (ESCC)**

TEVIMBRA® como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma escamoso de esôfago localmente avançado, irressecável e recorrente ou metastático, que tenham recebido quimioterapia prévia à base de platina.

#### **Câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC)**

TEVIMBRA® como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de platina. Pacientes com CPNPC com alterações genômicas EGFR ou ALK devem ter recebido terapias direcionadas antes de serem tratados com TEVIMBRA®.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Carcinoma escamoso de esôfago (ESCC)**

BGB-317-302 foi um estudo randomizado, controlado, aberto, global de fase III para comparar a eficácia de tislelizumabe versus quimioterapia em pacientes com ESCC irressecável, recorrente, localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após tratamento sistêmico anterior. Os pacientes foram recrutados independentemente do nível de expressão de PD-L1 do tumor. Quando disponível, os espécimes de tecido tumoral fresco/arquivado coletados foram testados retrospectivamente quanto ao estado de expressão de PD-L1. A expressão de PD-L1 foi avaliada em um

laboratório central usando o teste Ventana PD-L1 (SP263) que identificou a coloração de PD-L1 no tumor e nas células imunes associadas ao tumor.

1. O estudo excluiu pacientes que receberam terapias anteriores direcionadas a PD-1 ou PD-L1 ou que receberam  $\geq 2$  linhas anteriores de tratamentos sistêmicos para ESCC avançado irressecável ou metastático. A randomização foi estratificada por região geográfica (Ásia [excluindo Japão] versus Japão versus EUA/UE), pontuação ECOG PS (0 versus 1) e quimioterapia de escolha pelo investigador (ICC) (paclitaxel versus docetaxel versus irinotecano). A escolha da ICC foi determinada pelo investigador antes da randomização.
2. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber tislelizumabe 200 mg a cada 3 semanas ou quimioterapia de escolha pelo investigador (ICC), selecionada a partir do seguinte, todos administrados por via intravenosa:  
  
paclitaxel 135 a 175 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, administrado a cada 3 semanas (também em doses de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> em uma programação semanal de acordo com as diretrizes do padrão de atendimento locais e/ou específicas do país, ou  
docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, administrado a cada 3 semanas, ou  
irinotecano 125 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8, administrados a cada 3 semanas.
3. Os pacientes foram tratados com tislelizumabe ou uma das ICC até a progressão da doença conforme avaliação do investigador pela versão 1.1 do RECIST ou toxicidade inaceitável.

As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas durante os primeiros 6 meses e a cada 9 semanas a partir de então.

A principal medida de desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG) na população com intenção de tratar (ITT). Os desfechos da eficácia secundária foram SG no Conjunto de Análise PD-L1 Positivo (status de expressão de PD-L1 de Pontuação Positiva Combinada visualmente estimada [pontuação vPD-L1]  $\geq 10\%$ ), taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida livre de progressão (SLP) e duração da resposta (DoR), conforme avaliado pelo investigador através do RECIST v 1.1.

Um total de 512 pacientes foram recrutados e randomizados para tislelizumabe (n=256) ou ICC (n=256: paclitaxel (n=85), docetaxel (n=53) ou irinotecano (n=118)). Dos 512 pacientes, 142 (27,7%) tiveram escore PD-L1  $\geq 10\%$  ESCC, 222 (43,4%) tiveram escore PD-L1  $< 10\%$  ESCC, e 148 (28,9%) tinham status PD-L1 basal desconhecido.

As características basais da população estudada foram: idade mediana de 62 anos (variação: 35 a 86 anos), 37,9% com 65 anos ou mais; 84% masculino; 19% Brancos e 80% Asiáticos; 25% com status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 e 75% com ECOG PS de 1. Noventa e cinco por cento da população do estudo apresentava doença metastática no início do estudo. Todos os pacientes receberam pelo menos uma terapia sistêmica anticancerígena prévia, que consistiu em uma quimioterapia combinada à base de platina para 97% dos pacientes.

BGB-317-302 mostrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para o braço tislelizumabe em comparação com o braço ICC. A mediana dos tempos de acompanhamento pela metodologia reversa de Kaplan-Meier foi de 20,8 meses no braço tislelizumabe e 21,1 meses no braço ICC. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1 e na Figura 1.

**Tabela 1: Resultados de eficácia em BGB-317-302**

Desfecho	Tislelizumabe (N = 256)	Quimioterapia (N = 256)
<b>SG</b>		
Mortes n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediana (meses) <sup>a</sup> (IC 95%)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Taxa de risco (IC 95%) <sup>b</sup>	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor p <sup>c</sup>	p = 0,0001	
<b>SLP avaliado pelo investigador<sup>d</sup></b>		
Progressão da doença n (%)	191 (74,6)	145 (56,6)
Morte, n (%)	32 (12,5)	35 (13,7)
Mediana (meses) (IC 95%)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Taxa de risco (IC 95%)	0,83 (0,67; 1,01)	
Valor p <sup>c</sup>	p = 0,0292	
<b>TRO com confirmação pelo investigador<sup>d</sup></b>		
TRO (%) (IC 95%)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
RC, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
RP, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
DE, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
DoR mediana com confirmação pelo investigador (meses) (IC 95%)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)

SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DE = doença estável; DoR = duração da resposta.

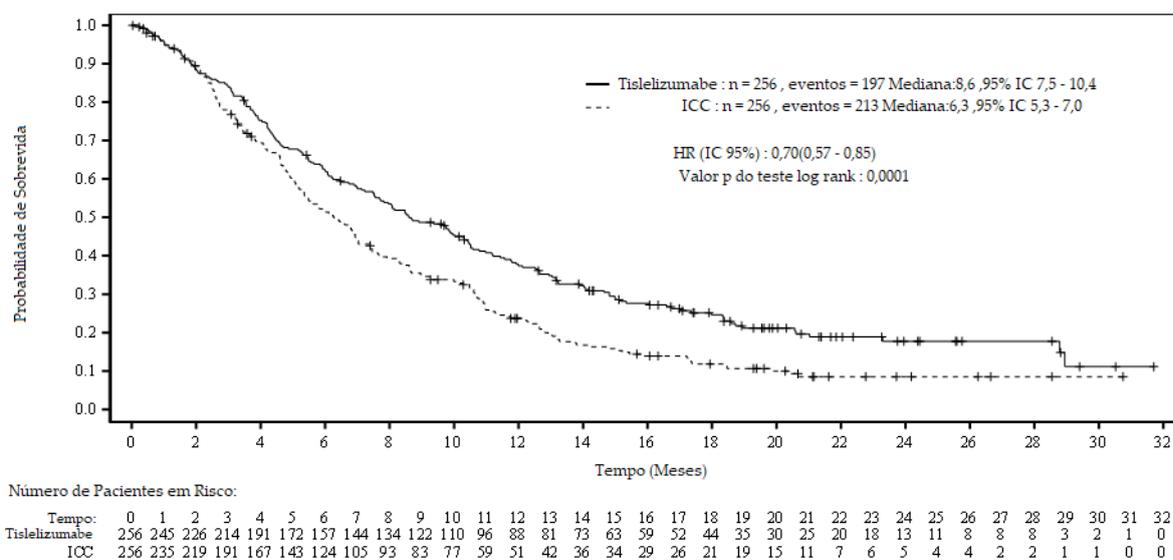
<sup>a</sup> Estimado usando o método Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Com base no modelo de regressão de Cox, incluindo o tratamento como covariável e estratificado por status ECOG basal e pela escolha de quimioterapia do investigador.

<sup>c</sup> Com base em um teste de log-rank estratificado pelo status de desempenho ECOG e pela escolha de quimioterapia do investigador.

<sup>d</sup> Baseado na análise descritiva.

<sup>e</sup> Apenas para propósito descritivo.

**Figura 1 Traçado Kaplan-Meier de SG do BGB-317-302 (Conjunto de análise ITT)**


### Eficácia e Subgrupos de PD-L1

Em uma análise pré-especificada de SG no subgrupo PD-L1 positivo (pontuação PD-L1  $\geq 10\%$ ), a taxa de risco (HR) estratificada para SG foi de 0,49 (IC 95%: 0,33 a 0,74), com um valor p de teste log-rank estratificado unilateral de 0,0003. A sobrevida mediana foi de 10,0 meses (IC 95%: 8,5 a 15,1 meses) e 5,1 meses (IC 95%: 3,8 a 8,2 meses) para os braços tislelizumabe e ICC, respectivamente.

No subgrupo PD-L1 negativo (pontuação PD-L1  $< 10\%$ ), a taxa de risco estratificada para SG foi de 0,83 (IC 95%: 0,62 a 1,12), com sobrevida global mediana de 7,5 meses (IC 95%: 5,5 a 8,9 meses) e 5,8 meses (IC 95%: 4,8 a 6,9 meses) para o braço tislelizumabe e braços ICC, respectivamente.

Não foi possível obter conclusões de benefícios clínicos no subgrupo com pontuação PD-L1  $< 1\%$  devido ao reduzido número de pacientes.

### Câncer de pulmão de células não pequenas

#### Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas Previamente Tratado

O BGB-317-303 foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico de fase III para investigar a eficácia e segurança de tislelizumabe em comparação com docetaxel em pacientes com CPNPC (escamoso ou não escamoso) localmente avançado ou metastático, que tiveram progressão da doença durante ou após um regime anterior contendo platina.

O estudo excluiu pacientes que receberam tratamento anterior com docetaxel, inibidores de checkpoint direcionados a PD-1, PD-L1 ou CTIA-4 para doença metastática, com mutação EGFR conhecida ou rearranjo ALK, tratamento prévio com inibidor de PD-L1 ou inibidor de CTLA 4, doença autoimune ativa ou qualquer condição que exija tratamento sistêmico com corticosteroides ( $> 10$  mg diários de prednisona ou equivalente) ou outros tratamentos imunossupressores.

Um total de 805 pacientes foram randomizados (2:1) na proporção para receber tislelizumabe 200 mg por via intravenosa a cada 3 semanas (N = 535) ou docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 3 semanas (N = 270). A randomização foi estratificada por histologia (escamosa versus não escamosa), linhas de terapia (segunda versus terceira linha) e expressão de PD-L1 em células tumorais (CT) ( $\geq 25\%$  versus  $< 25\%$ ). A administração de docetaxel e tislelizumabe continuou até a progressão da doença, conforme avaliado pelo investigador conforme RECIST v1.1, ou toxicidade inaceitável. A expressão de PD-L1 foi avaliada em um laboratório central usando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263) que identificou a coloração de PD-L1 no tumor e nas células imunes associadas ao tumor. A proporção de pacientes negativos para PD-L1 (definida como  $< 25\%$  de células tumorais (CT) com coloração da membrana PD-L1 através do ensaio

Ventana SP263) foi limitada a 60% dos pacientes no estudo. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 9 semanas durante 52 semanas após a randomização e continuaram a cada 12 semanas a partir de então. O estado de sobrevida foi acompanhado a cada 3 meses após a descontinuação do tratamento.

As características basais para a população do estudo foram: idade mediana de 61 anos (variação: 28 a 88 anos), 32,4% com 65 anos ou mais, 3,2% com 75 anos ou mais; 77,3% masculino; 17,0% brancos e 79,9% asiáticos; 20,6% com ECOG PS de 0 e 79,4% com ECOG PS de 1; 85,5% com doença metastática; 30,3% nunca fumaram; 46,0% com histologia escamosa e 54,0% não escamosa; 65,8% com tipo selvagem e 34,0% com status de EGFR desconhecido; 46,1% com tipo selvagem e 53,9% com status de ALK desconhecido; 7,1% com metástases cerebrais.

57,40% dos pacientes tiveram pontuação CT PD-L1  $\leq 25\%$ , 42,5% tiveram pontuação CT PD-L1  $\geq 25\%$ . Todos os pacientes receberam terapia anterior com um regime duplo de platina, 84,7% dos pacientes receberam uma terapia anterior, 15,3% receberam duas terapias anteriores.

Os desfechos co-primário de eficácia foram SG nos conjuntos de análise ITT e pontuação PD-L1  $\geq 25\%$ . Desfechos adicionais incluíram SLP, TRO e DoR avaliados pelo investigador.

O BGB-317-303 atingiu ambos desfechos co-primários de SG na análise ITT e conjuntos de análise PD-L1  $\geq 25\%$ . Na análise intermediária pré-especificada (data limite de dados 10 de agosto de 2020 com acompanhamento da duração do tratamento mediano do estudo de 11,7 meses), uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em SG foi observada na população ITT. Os resultados favoreceram o tratamento com tislelizumabe, com redução do risco relativo de 36% em relação ao docetaxel (HR = 0,64; IC 95%: 0,53, 0,78;  $p < 0,0001$ ). SG mediana foi prolongada em 5,3 meses, de 11,9 meses para pacientes recebendo docetaxel para 17,2 meses para pacientes tratados com tislelizumabe.

A análise final (data limite de dados 15 de julho de 2021 e um acompanhamento da duração do tratamento mediano do estudo de 14,2 meses) mostrou resultados de eficácia consistentes na população ITT em comparação com a análise intermediária.

Na análise final, uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SG de tislelizumabe em comparação com docetaxel foi observada no conjunto de análise PD-L1  $\geq 25\%$ , com um  $p < 0,0001$  estratificado unilateral. Os resultados favoreceram o tratamento com tislelizumabe, com uma redução do risco relativo de morte de 47% em relação ao docetaxel (Taxa de Risco = 0,53; IC 95%: 0,41, 0,70) na população de PD-L1  $\geq 25\%$  e uma melhora clinicamente significativa para SG mediana de 11,5 meses no braço docetaxel para 19,3 meses no braço tislelizumabe.

A Tabela 2 e a Figura 2 resumem os resultados de eficácia para BGB-A317-303 (conjunto de análise ITT) na análise.

Tabela 2 Resultados de eficácia no BGB-317 303

Desfecho	tislelizumabe (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
<b>SG</b>		
Mortes n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
SG mediana (meses) (IC 95%)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Taxa de risco (IC 95%) <sup>a, b</sup>	0,66 (0,56; 0,79)	
<b>SLP</b>		
Eventos, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
SLP mediana em meses (IC 95%)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Taxa de Risco <sup>a</sup> (IC 95%)	0,63 (0,53; 0,75)	
<b>TRO (%) (IC 95%)<sup>c</sup></b>	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Melhor resposta global <sup>c</sup>		
RC(%)	1,7	0,4
RP(%)	19,3	3,3
<b>DoR</b>		
Mediana(meses) (IC 95%)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

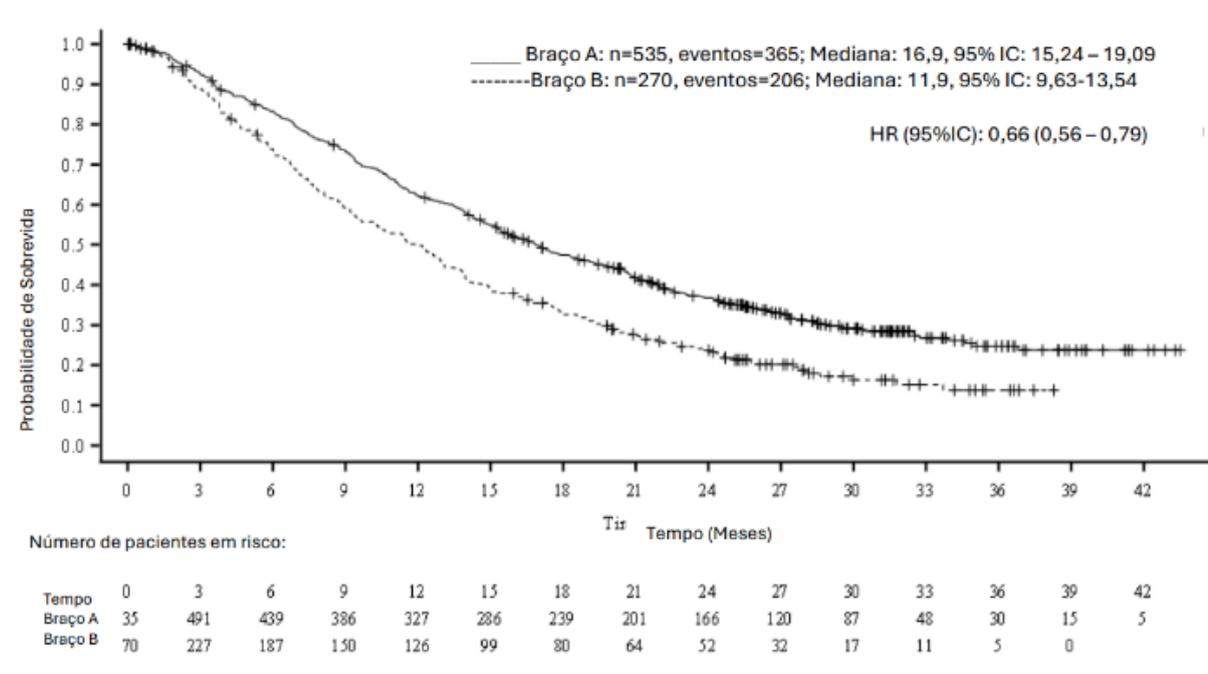
SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DoR = duração da resposta; NE = Não estimável.

As medianas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier com ICs 95% estimado pelo método de Brookmeyer e Crowley.

<sup>a</sup> Estratificado por fatores de estratificação: histologia (escamosa versus não escamosa), linhas de terapia (segunda versus terceira) e Expressão de PD-L1 em células tumorais ( $\geq 25\%$  pontuação PD-L1 versus  $< 25\%$  pontuação PD-L1).

<sup>b</sup> Taxa de risco foi estimada a partir do modelo de Cox estratificado com docetaxel como grupo de referência.

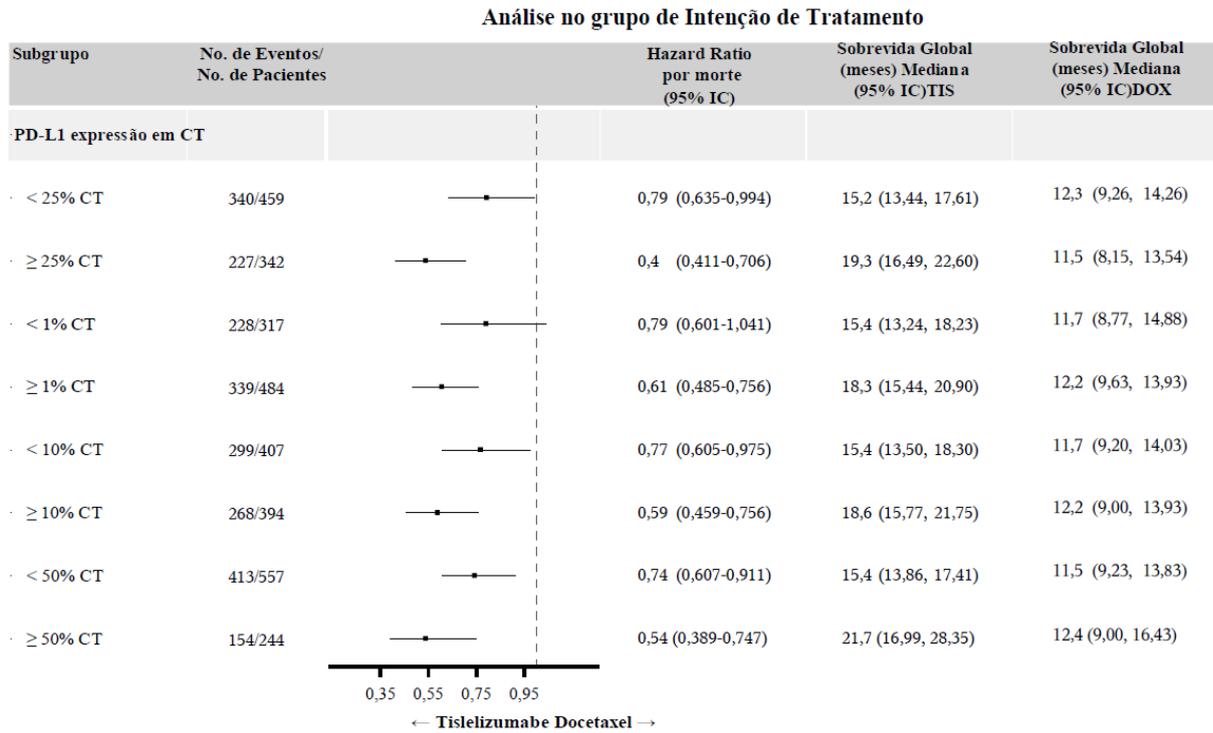
<sup>c</sup> Resposta confirmada pelo investigador.

**Figura 2 Traçado de Kaplan-Meier de SG no BGB-317-303 (Conjunto de análise ITT)**


As análises pré-especificadas de subgrupos demonstraram um efeito de SG consistente do tratamento em favor do tislelizumabe nos principais subgrupos demográficos e prognósticos, incluindo raça, (taxa de risco de SG de 0,66 [IC 95%, HR = 0,54; 0,79] para asiáticos versus taxa de risco de SG de 0,63 [IC 95% , HR = 0,41; 0,98 para pacientes brancos), histologia (taxa de risco de SG de 0,60 [IC 95%: 0,47; 0,77] para CPNPC escamoso versus taxa de risco de SG de 0,72 [IC 95%: 0,56; 0,91] para CPNPC não escamoso), condição de fumante, PD-L1 expression, e linha de tratamento.

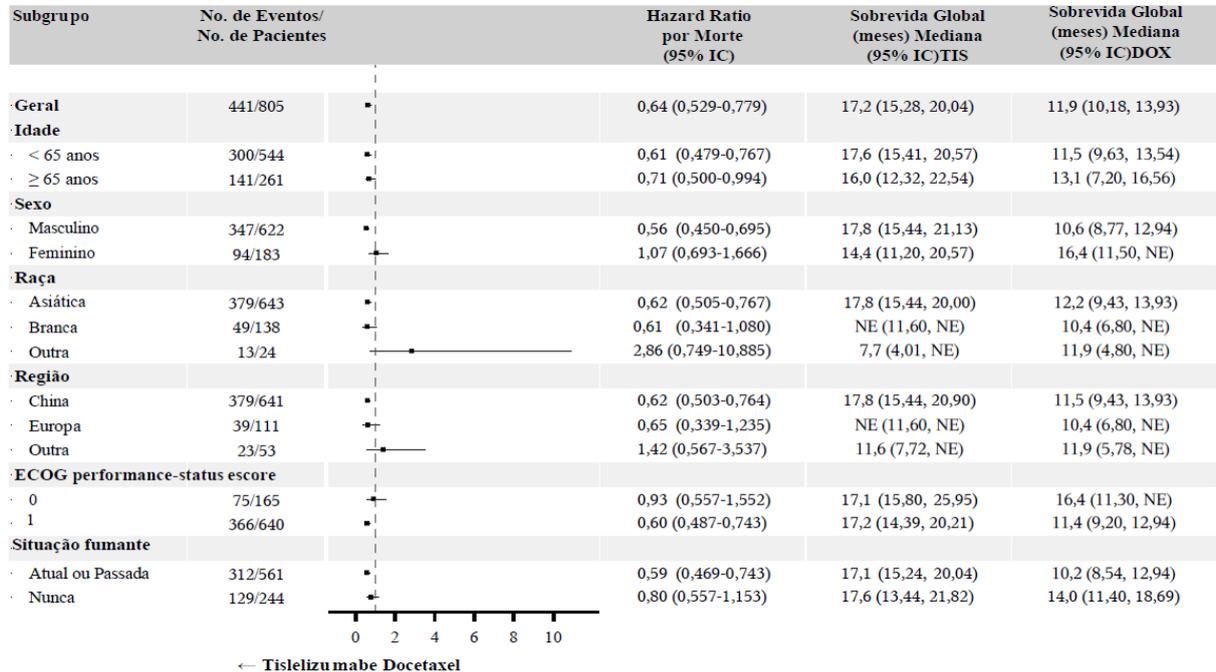
A Figura 3 resume os resultados de eficácia de SG por expressão de PD-L1 tumoral em análises de subgrupo pré-especificadas. E a Figura 4 (Forest plot de SG) por subgrupos no BGB-A317-303 está apresentada a seguir.

**Figura 3: Análise de subgrupo por expressão de PD-L1: Forest Plot de Sobrevida Global**

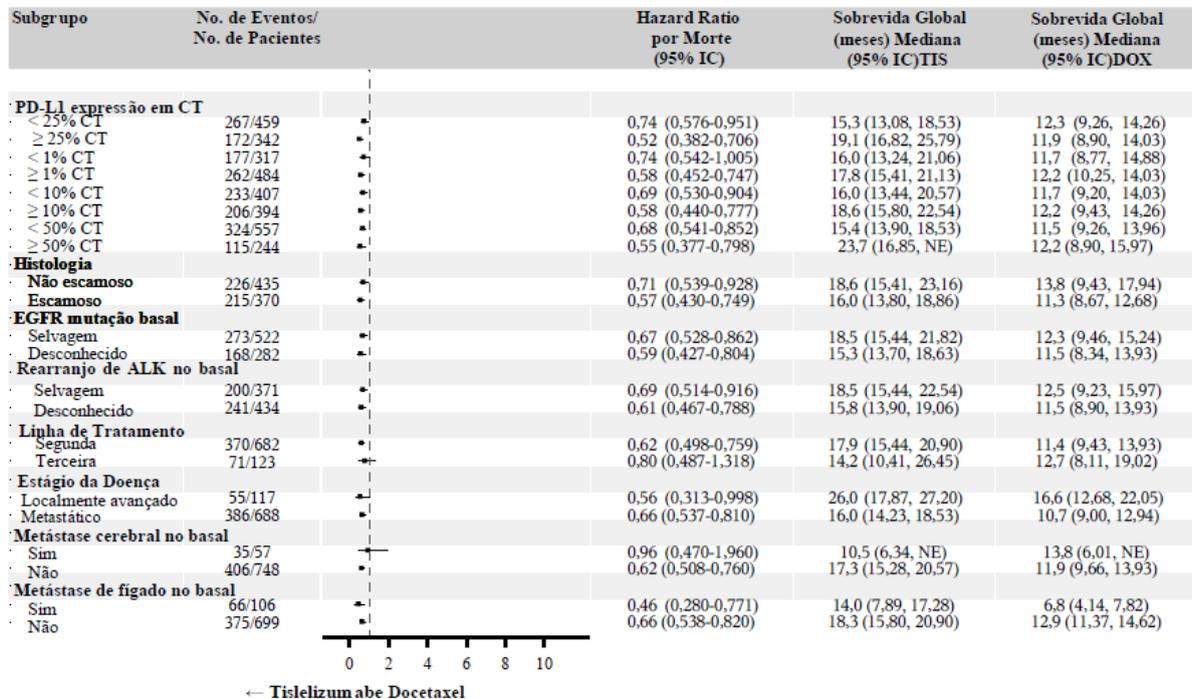


Fonte: ADS, ADBASE, ADTTE. Cutoff de dados: 15Jul2021. Extração de Dados:  
 Para paciente: 086009-034, mês e dia da data da morte são desconhecidos. O paciente é censurado até último dado conhecido vivo na análise de sobrevida global.  
 Patient es 007030-009 090010-008 090015-004 090015-006 com expressão de PD-L1 basal ausente foram os pacientes pontuados com amostras não qualificadas e excluídas do subgrupo PD-L1 não cego/bgb\_a317/bgb\_a317\_303/adhoc\_202405/dev/pgm/tfs/f-forest-medv-os-pdl1-fa.sas 01MAY2024 15:31 F-14-2-1-1-3-1-forest-medv-os-pdl1-fa.tif

**Figura 4: Análise de subgrupo: Forest Plot de Sobrevida Global**  
**Análise no grupo de Intenção de Tratamento**



Fonte: ADS, ADBASE, ADEF. Cutoff de dados. Extração de dados:  
 PD-L1 subgrupo não cego/bgb\_a317/bgb\_a317\_303/adhoc\_202405/dev/pgm/tifs/f-forest-medv.sas 01MAI2024  
 12:48 f14-2-1-1-3-forest-medv.rtf



Fonte: ADS, ADBASE, ADEF. Extração de dados:  
 PD-L1 subgrupo não cego/bgb\_a317/bgb\_a317\_303/adhoc\_202405/dev/pgm/tifs/f-forest-medv.sas 01MAI2024 12:48  
 f14-2-1-1-3-forest-medv.rtf

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais. Código ATC: L01FF09.

##### Mecanismo de Ação

A ligação dos ligantes PD-1, PD-L1 e PD-L2, ao receptor PD-1 encontrado nas células T, inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. A regulação positiva de ligantes PD-1 ocorre em alguns tumores e a sinalização por meio dessa via pode contribuir para a inibição da vigilância imunológica de células T ativas de tumores.

O tislelizumabe é um anticorpo monoclonal variante de imunoglobulina G4 (IgG4) humanizado contra PD-1, ligando-se ao domínio extracelular de PD-1 humano com alta especificidade e afinidade (KD = 0,15 nM). Ele bloqueia competitivamente a ligação de PD-L1 e PD-L2, inibindo a sinalização negativa mediada por PD-1 e aumentando a atividade funcional em células T em ensaios baseados em células *in vitro*. O tislelizumabe não se liga aos receptores Fc gama (FcγRs) e C1q e, portanto, não induz citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) ou citotoxicidade dependente de complemento (CDC). Além disso, tislelizumabe demonstrou diminuição do crescimento tumoral em vários modelos de xenoinxertos alogênicos de câncer humano e um modelo de camundongo transgênico PD-1 humano

#### 3.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tislelizumabe foi avaliada para tislelizumabe tanto como monoterapia quanto em combinação com quimioterapia.

A farmacocinética de tislelizumabe foi caracterizada usando análise de farmacocinética populacional com dados de concentração de 2.596 pacientes com malignidades avançadas que receberam doses de tislelizumabe de 0,5 a 10 mg/kg a cada 2 semanas, 2,0 e 5,0 mg/kg a cada 3 semanas e 200 mg a cada 3 semanas.

O tislelizumabe exibiu PK linear na faixa de dose testada (0,5 mg/kg a 10 mg/kg, incluindo dose fixa de 200 mg). O tempo para atingir o nível de estado de equilíbrio de 90% é de aproximadamente 84 dias (12 semanas) após doses de 200 mg uma vez a cada 3 semanas (Q3W), e a taxa de acúmulo de estado de equilíbrio da exposição farmacocinética ao tislelizumabe é de aproximadamente 2 vezes.

##### Absorção

O tislelizumabe é administrado por via intravenosa e, portanto, é imediatamente e completamente biodisponível.

##### Distribuição

Uma análise farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,42 L, o que é típico de anticorpos monoclonais com distribuição limitada.

##### Biotransformação

Espera-se que o tislelizumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas.

##### Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração de tislelizumabe foi de 0,153 L/dia com uma variabilidade interindividual de 26,3% e a meia-vida terminal média geométrica foi de aproximadamente 23,8 dias com um coeficiente de variação (CV) de 31%. A depuração variável no tempo não foi observada na farmacocinética de tislelizumabe.

##### Linearidade/não linearidade

Nos regimes de dosagem de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg uma vez a cada 2 ou 3 semanas (incluindo 200 mg uma vez a cada 3 semanas), observou-se que a farmacocinética de tislelizumabe era linear e proporcional

à dose, sugerindo saturação da via mediada por alvo.

### 3.3 Populações especiais

Os efeitos de várias covariáveis na farmacocinética de tislelizumabe foram avaliados em análises farmacocinéticas populacionais. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente relevante na exposição de tislelizumabe: idade (faixa de 18 a 90 anos), peso (faixa de 32 a 130 kg), sexo, raça (branca, asiática e outra), insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina (CLCr)  $\geq 30$  ml/min), insuficiência hepática leve a moderada (bilirrubina total  $\leq 3$  vezes limite superior (LSN) e qualquer AST) e carga tumoral.

#### Pacientes idosos

Dos 2.596 pacientes que receberam tislelizumabe como monoterapia ou terapia combinada, 1.750 pacientes (67,4%) tinham  $< 65$  anos e 846 (32,6%) pacientes tinham  $\geq 65$  anos de idade (737 pacientes entre 65 e 75 anos e 109 (4,2%) pacientes  $> 75$  anos).

Dos 256 pacientes com ESCC tratados com tislelizumabe no estudo clínico, 99 (38,7%) tinham 65 anos ou mais.

Dos 983 pacientes com CPNPC tratados com tislelizumabe nos estudos clínicos, 310 (31,5%) tinham 65 anos ou mais.

Com base na farmacocinética populacional e na análise de resposta à exposição, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética ou na segurança ou eficácia de tislelizumabe entre pacientes com idade  $< 65$  anos, pacientes com idade entre 65 e 75 anos e pacientes com idade  $> 75$  anos (consulte o item “Posologia e Modo de Uso”).

#### Insuficiência hepática

Nenhum estudo específico de tislelizumabe foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática. Nas análises farmacocinéticas populacionais de tislelizumabe, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de tislelizumabe entre pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $>$  LSN ou bilirrubina  $> 1,0$  a  $1,5 \times$  LSN e qualquer AST, n=396), insuficiência hepática moderada (bilirrubina  $> 1,5$  a  $3 \times$  LSN e qualquer AST, n=12) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina  $> 3 \times$  LSN e qualquer AST, n = 2), em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $\leq$  LSN, n=2.182) (ver item “Posologia e Modo de Uso”).

A insuficiência hepática foi definida pelos critérios do National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) de disfunção hepática.

#### Insuficiência renal

Nenhum estudo específico de tislelizumabe foi conduzido em pacientes com insuficiência renal. Nas análises farmacocinéticas populacionais de tislelizumabe, não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes na depuração de tislelizumabe entre pacientes com insuficiência renal leve (CLCr) 60 a 89 ml/min, n=1.046) ou insuficiência renal moderada (CLCr 30 a 59 ml/min, n=320) ou insuficiência renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min, n=5) e pacientes com função renal normal (CLCr  $\geq 90$  ml/min, n=1223). Insuficiência renal leve e moderada não teve efeito na exposição de tislelizumabe (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

### 3.4 Dados de segurança pré-clínica

O tislelizumabe foi avaliado em estudos de toxicidade de dose única e repetida, incluindo desfechos farmacológicos de segurança.

Em um estudo toxicológico de dose repetida em macacos cinomolgos, após infusão intravenosa de 3, 10 ou 30 mg/kg (uma vez a cada 2 semanas (Q2W), 7 doses) por 13 semanas, nenhuma toxicidade aparente relacionada ao tratamento ou alterações histopatológicas foram observados em quaisquer tecidos ou órgãos, incluindo o sistema reprodutivo de machos e fêmeas. No entanto, muitos dos macacos nesses estudos não eram sexualmente maduros e, portanto, nenhuma conclusão explícita sobre os efeitos nos órgãos reprodutivos pode ser feita. Nenhuma preocupação específica foi identificada em relação às

funções vitais, incluindo sistema cardiovascular, sistema nervoso central e sistema respiratório.

#### **Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento**

Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento ou estudos de fertilidade animal foram conduzidos com tislelizumabe.

#### **Toxicologia animal e/ou farmacologia**

Em modelos animais, a inibição da sinalização PD-1 resultou em um aumento da gravidade de algumas infecções e aumento das respostas inflamatórias. Camundongos knockout PD-1 infectados com certos patógenos bacterianos (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*) e virais (por exemplo, coriomeningite linfocítica) exibiram um aumento da gravidade da infecção e respostas inflamatórias aumentadas.

#### **Carcinogenicidade e mutagenicidade ou genotoxicidade**

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de tislelizumabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

TEVIMBRA® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao tislelizumabe ou seus excipientes.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Reações adversas ao medicamento relacionadas ao sistema imunológico**

Foram relatadas reações adversas relacionadas ao sistema imune, incluindo casos fatais, durante o tratamento com tislelizumabe. A maioria das reações adversas relacionadas ao sistema imunológico que ocorreram durante o tratamento com tislelizumabe foram reversíveis e tratadas com interrupções de tislelizumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico também ocorreram após a última dose de tislelizumabe. Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico que afetam mais de um sistema corpóreo podem ocorrer simultaneamente.

Para suspeitas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir etiologias alternativas, incluindo infecção. Com base na gravidade da reação adversa, o tislelizumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser administrados. A administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada em pacientes cujas reações adversas relacionadas ao sistema imunológico não são controladas com corticoterapia (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações adversas”).

#### **Hepatite relacionada ao sistema imunológico**

Hepatite relacionada ao sistema imunológico foi relatada em pacientes tratados com tislelizumabe, incluindo casos fatais. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite e alterações da função hepática. Testes de função hepática devem ser realizados no início e periodicamente durante o tratamento.

Os pacientes com hepatite relacionada ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento na Tabela 3 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”), bem como as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

#### **Nefrite relacionada ao sistema imunológico com disfunção renal**

Nefrite relacionada ao sistema imunológico com disfunção renal foi relatada em pacientes tratados com tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações na função renal (creatinina sérica elevada) e outras causas de disfunção renal devem ser excluídas.

Os pacientes com nefrite relacionada ao sistema imunológico com disfunção renal devem ser tratados

de acordo com as modificações de tratamento na Tabela 3 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”), bem como as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

### **Pneumonite relacionada ao sistema imunológico**

Pneumonite relacionada ao sistema imunológico, incluindo casos fatais, foi relatada em pacientes recebendo tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. Pacientes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados com imagem radiográfica e etiologias infecciosas ou relacionadas à doença descartadas. Os pacientes com pneumonite relacionada ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento na Tabela 3 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”), bem como as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

### **Colite relacionada ao sistema imunológico**

Colite relacionada ao sistema imunológico, frequentemente associada a diarreia, foi relatada em pacientes tratados com tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de colite. Infecções e etiologias infecciosas relacionadas à doença devem ser descartadas.

Os pacientes com colite relacionada ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento na Tabela 3 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar"), bem como de acordo com as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

### **Reações cutâneas relacionadas ao sistema imunológico**

Erupções cutâneas ou dermatites relacionadas ao sistema imunológico foram relatadas em pacientes recebendo tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações cutâneas suspeitas e outras causas devem ser excluídas. Com base na gravidade das reações adversas cutâneas, o tislelizumabe deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme recomendado na Tabela 3 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”), bem como de acordo com as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

Casos de reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo eritema multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), algumas com desfecho fatal foram relatados em pacientes recebendo tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais ou sintomas de SCARs (por exemplo, pródromo de febre, sintomas semelhantes aos da gripe, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva) e outras causas devem ser excluídas. Para suspeita de SCARs (incluindo eritema multiforme (EM) grave, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ), o tislelizumabe deve ser suspenso e o paciente deve ser encaminhado para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Se SCARs, incluindo SSJ ou NET forem confirmados, o tislelizumabe deve ser descontinuado permanentemente (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

### **Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico**

Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico, incluindo distúrbios da tireoide, insuficiência adrenal e hipofisite, foram relatadas com tislelizumabe, o que pode exigir tratamento de suporte.

Os pacientes com endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento recomendadas na Tabela 3 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”), bem como as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

### **Insuficiência adrenal**

Insuficiência adrenal foi relatada em pacientes tratados com tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de insuficiência adrenal. O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve ser considerado. Corticosteroides e reposição hormonal devem ser administrados conforme indicação clínica.

### **Hipofisite/hipopituitarismo**

Hipofisite/hipopituitarismo foi relatado em pacientes tratados com tislelizumabe. A hipofisite pode causar hipopituitarismo. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hipofisite/hipopituitarismo. O monitoramento da função hipofisária e dos níveis hormonais deve ser

considerado. Corticosteroides e reposição hormonal devem ser administrados conforme indicação clínica.

### **Distúrbios da tireoide**

Distúrbios da tireoide, incluindo hipertireoidismo, hipotireoidismo e tireoidite, foram relatados em pacientes tratados com tislelizumabe. A tireoidite pode se apresentar com ou sem endocrinopatia. O hipotireoidismo pode seguir o hipertireoidismo. Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações na função da tireoide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios da tireoide. O hipotireoidismo pode ser tratado com terapia de reposição hormonal sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser tratado sintomaticamente.

### **Diabetes mellitus tipo 1**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, ocorreu diabetes mellitus tipo 1 em 0,4% dos pacientes, incluindo eventos de grau 1 (0,1%), grau 3 (0,3%) e grau 4 (0,1%).

O tempo mediano da primeira dose até o início do evento foi de 2,5 meses (intervalo: 33,0 dias a 13,8 meses). A duração mediana do início até à resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 4,0 dias a 19,9+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,1% dos pacientes. O diabetes mellitus tipo 1 foi resolvido em 16,7% dos pacientes.

### **Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico**

Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico clinicamente importantes foram notificadas em menos de 1% dos pacientes tratados com tislelizumabe: miosite, miocardite, artrite, polimialgia reumática, pericardite e Síndrome de Guillain-Barré (ver "Reações Adversas").

Os pacientes com outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento Tabela 3 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar"), bem como as diretrizes de tratamento locais aplicáveis.

### **Rejeição de transplante de órgão sólido**

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no período pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1. O tratamento com tislelizumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. O benefício do tratamento com tislelizumabe versus o risco de possível rejeição do órgão deve ser considerado nesses pacientes.

### **Reações infusionais**

Reações infusionais graves (Grau 3) ocorreram em 6 (0,3%) pacientes recebendo tislelizumabe como agente único. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações infusionais.

As reações infusionais devem ser tratadas conforme recomendado na Tabela 3 (ver item "Posologia e Modo de Usar").

### **Toxicidade embrio-fetal**

Não há dados disponíveis sobre o uso de tislelizumabe em mulheres grávidas. Com base em seu mecanismo de ação, o tislelizumabe pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas.

Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-1/PD-L1 pode levar ao aumento do risco de rejeição imunológica do feto em desenvolvimento, resultando em morte fetal.

As mulheres devem ser avisadas sobre o risco potencial para o feto. O tislelizumabe não deve ser usado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos eficazes, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com tislelizumabe.

Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o

tratamento com tislelizumabe e por pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumabe (ver item “Fertilidade, Gravidez e Lactação”).

#### **Pacientes em dieta controlada de sódio**

Cada ml deste medicamento contém 0,069 mmol (ou 1,6 mg) de sódio. Este medicamento contém 16 mg de sódio por frasco de 10 ml, o que equivale a 0,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

##### **Gravidez**

Não há dados disponíveis sobre o uso de tislelizumabe em mulheres grávidas. Com base em seu mecanismo de ação, tislelizumabe pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (consulte o item Dados de segurança pré-clínica).

Estudos de reprodução animal não foram realizados com tislelizumabe. No entanto, em modelos murinos de gravidez, o bloqueio da sinalização PD-1/PD-L1 demonstrou interromper a tolerância ao feto e resultar em aumento da perda fetal.

As IgG4 humanas (imunoglobulinas) são conhecidas por atravessar a barreira placentária. Portanto, o tislelizumabe, sendo uma variante de IgG4, tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

O tislelizumabe não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção eficaz, exceto se o estado clínico da mulher exigir tratamento com tislelizumabe. Contracepção eficaz (métodos que resultam em menos de 1% de taxas de gravidez) deve ser usada por pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumabe.

**A prescrição deste medicamento para mulheres em idade fértil deve ser acompanhada de métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e acompanhamento médico rigoroso.**

##### **Categoria C de Risco na Gravidez**

**Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

##### **Amamentação**

Não se sabe se tislelizumabe é excretado no leite humano. Seus efeitos em recém-nascidos/lactentes amamentados e na produção de leite também são desconhecidos.

Devido ao potencial de reações adversas graves ao medicamento em recém-nascidos/lactentes amamentados com tislelizumabe, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumabe.

##### **Fertilidade**

Não há dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de tislelizumabe na fertilidade. Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi conduzido com tislelizumabe. No entanto, com base em um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgos administrados 3, 10 ou 30 mg/kg a cada 2 semanas por 13 semanas (7 doses), não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos (consulte o item Dados de segurança pré-clínica).

##### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

TEVIMBRA® tem uma influência menor na habilidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, foi relatada fadiga após a administração de TEVIMBRA® (ver item “Reações Adversas”).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tislelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, eliminado da circulação por catabolismo. Como tal, não foram conduzidos estudos formais de interação farmacocinética. Uma vez que os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de fármacos, não se prevê que a inibição ou indução destas enzimas por medicamentos coadministrados afete a farmacocinética de tislelizumabe.

O uso de corticosteroides sistêmicos e outros imunossuppressores no início do estudo, antes de iniciar tislelizumabe, exceto para doses fisiológicas de corticosteroides sistêmicos (10 mg/dia de prednisona ou equivalente), deve ser evitado devido à sua potencial interferência na atividade farmacodinâmica e eficácia. Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossuppressores podem ser usados após o início do tratamento com tislelizumabe para tratar reações adversas relacionadas ao sistema imunológico (consulte o item “Advertências e Precauções”).

Quando o tislelizumabe é administrado em combinação com quimioterapia, deve ser administrado antes da quimioterapia quando ambos são administrados no mesmo dia. Consulte as informações de prescrição para a quimioterapia administrada em combinação com tislelizumabe, para recomendações sobre o uso de corticosteroides como pré-medicação para a prevenção de reações adversas relacionadas à quimioterapia (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

## 7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Conservar na geladeira entre 2° e 8°C. Não congele. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

### **Após aberto**

Uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e infundido imediatamente (ver item “Preparação e administração” para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração).

### **Após a preparação da infusão**

Após a preparação da infusão: a diluição pode ser armazenada de 2°C a 8°C por até 20 horas, e por mais 4 horas a temperatura ambiente de até 25°C - tempo esse necessário para que a solução atinja a temperatura ambiente, bem como seja possível realizar a infusão.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são de responsabilidade do usuário.

**Número do lote, data de fabricação e validade: ver embalagem.**

**Não use medicamentos fora do prazo de validade. Conservar em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas:**

TEVIMBRA® é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

A solução tem um pH de aproximadamente 6,5 e uma osmolaridade de aproximadamente 270 - 330 mOsm/kg.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TEVIMBRA® deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de terapia contra o câncer.

### 8.1 Posologia

A dose recomendada de TEVIMBRA® é de 200 mg administrados como uma infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

A primeira infusão deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerado, as infusões subsequentes podem ser administradas por um período de 30 minutos.

Os pacientes devem ser tratados com TEVIMBRA® até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para pacientes considerados como obtendo benefício clínico, apesar da evidência inicial de progressão da doença, recomenda-se continuar o tratamento com TEVIMBRA® até que a progressão da doença seja confirmada.

### Modificações de tratamento por reações adversas ao medicamento

Não são recomendadas reduções de dose de TEVIMBRA® como monoterapia ou terapia combinada. Suspende ou descontinuar permanentemente TEVIMBRA® dependendo da gravidade da reação adversa ao medicamento (RAM).

As modificações de tratamento recomendadas para gerenciar RAMs relacionadas ao sistema imunológico são fornecidas na Tabela 3.

Diretrizes detalhadas para o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico estão descritas no item “Advertências e Precauções”.

**Tabela 3 Modificações de tratamento recomendadas para TEVIMBRA®**

Reação adversa ao medicamento relacionada ao sistema imunológico	Gravidade <sup>1</sup>	Modificação do tratamento com TEVIMBRA®
Hepatite	ALT ou AST >3 a 8 x LSN ou bilirrubina total >1.5 a 3 x LSN	Suspender <sup>2</sup>
	ALT ou AST >8 x LSN ou bilirrubina total >3 x LSN	Descontinuar permanentemente
Nefrite com disfunção renal	Grau 2 (creatinina >1.5 a 3 x linha de base ou >1.5 a 3 x LSN)	Suspender <sup>2</sup>
	Grau 3 (creatinina >3 x linha de base ou >3 a 6 x LSN) ou grau 4 (creatinina >6 x LSN)	Descontinuar permanentemente
Pneumonite	Grau 2	Suspender <sup>2</sup>
	Grau 2 recorrente; grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender <sup>2</sup>
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea	Grau 3	Suspender <sup>2</sup>
	Grau 4	Descontinuar permanentemente

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)	SCARs suspeitas, incluindo SSJ ou NET	Suspender <sup>2</sup> Para suspeita de SSJ ou NET, não retome a menos que SSJ/NET tenha sido descartada em consulta com especialistas apropriados.
	SCARs confirmadas, incluindo SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente
Miocardite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grau 2	Suspender <sup>2</sup>
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Miosite/Rabdomiólise	Grau 2 ou 3	Suspender <sup>2</sup>
Pancreatite	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente
	Pancreatite grau 3 ou amilase sérica grau 3 ou 4 ou aumento dos níveis de lipase (>2 x LSN)	Suspender <sup>2</sup>
Endocrinopatias	Grau 4	Descontinuar permanentemente
	Insuficiência adrenal e hipofisite grau 2	Considere suspender o tratamento até o controle pela TRH
	Insuficiência adrenal ou hipofisite sintomática grau 3 ou 4, Diabetes tipo 1 associado a hiperglicemia de grau $\geq 3$ (glicose >250 mg/dl ou >13,9 mmol/l) ou associado a cetoacidose, hipertireoidismo grau $\geq 3$	Suspender <sup>2</sup> Para grau 3 ou 4 que melhorou para grau $\leq 2$ e é controlado com TRH, se indicado, a continuação de TEVIMBRA® pode ser considerada após a redução gradual do corticosteroide, se necessário. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado.
Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico	Hipotireoidismo	O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento.
	Grau 3	Suspender <sup>2</sup>
Outras reações adversas ao medicamento	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente
	<b>Outras reações adversas ao medicamento</b>	
Reações infusionais	Grau 1	Considere pré-medicação para profilaxia de reações infusionais subsequentes. Diminua a taxa de infusão em 50%.
	Grau 2	Interromper a infusão <sup>3</sup>
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, ASC = área de superfície corporal, TRH = terapia de reposição hormonal, SSJ = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica, LSN = limite superior ao normal.

<sup>1</sup> Os graus de toxicidade estão de acordo com o Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos Versão 4.0 do National Cancer Institute (NCI CTCAE v4).

<sup>2</sup> Retomar em pacientes com resolução completa ou parcial (graus 0 a 1) após redução gradual do corticosteroide. Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos corticosteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona para  $\leq 10$  mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos corticosteroides.

<sup>3</sup> Retomar a infusão se resolvido ou diminuído para grau 1 e diminuir a taxa de infusão em 50%.

## População especial

### Pacientes com Insuficiência Renal

Com base na análise farmacocinética da população, nenhum ajuste de dose de TEVIMBRA® é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Dados de pacientes com insuficiência renal grave são muito limitados para tirar conclusões para esta população (ver item “Propriedades farmacocinéticas”).

### Pacientes com Insuficiência Hepática

Com base na análise farmacocinética da população, nenhum ajuste de dose de TEVIMBRA® é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Dados de pacientes com insuficiência hepática grave são muito limitados para tirar conclusões para esta população (ver item “Propriedades farmacocinéticas”).

### Uso em crianças

A eficácia e segurança de TEVIMBRA® não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

### Uso em idosos

Nenhum ajuste de dose de TEVIMBRA® é necessário em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (ver item “Propriedades farmacocinéticas”).

## 8.2 Método de Administração

TEVIMBRA® é apenas para uso em infusão intravenosa. A solução diluída deve ser administrada por infusão, administrada por meio de uma linha intravenosa contendo um filtro em linha ou adicional estéril, não pirogênico e de baixa ligação proteica de 0,2 ou 0,22 microm.

A infusão inicial de TEVIMBRA® deve ser administrada durante um período de 60 minutos. Se for bem tolerada, as infusões subsequentes podem ser administradas durante um período de 30 minutos.

TEVIMBRA® não deve ser administrado como injeção intravenosa de pressão ou em bolus.

Para instruções sobre reconstituição e diluição de TEVIMBRA® antes da administração, ver item “Preparação e administração”.

Outros medicamentos não devem ser misturados ou coadministrados através da mesma linha de infusão.

Ao administrar TEVIMBRA® como parte de uma combinação com quimioterapia intravenosa, TEVIMBRA® deve ser administrado primeiro.

### Preparação e administração

#### Incompatibilidades

Este produto não deve ser misturado com produtos exceto solução fisiológica, que é usado para preparar solução diluída.

#### Instruções de uso e manuseio

Os frascos são para uso único. Cada frasco contém 100 mg de tislelizumabe.

A solução diluída para infusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica.

### Preparo da solução para infusão

1. São necessários dois frascos de TEVIMBRA® para cada dose. Retire os frascos da geladeira, tomando cuidado para não os agitar.
2. Inspeção cada frasco visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não use um frasco se a solução estiver turva ou se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.
3. Inverta os frascos suavemente, sem agitar. Retire a solução dos dois frascos (total de 200 mg em 20 ml) e transfira para uma bolsa de infusão intravenosa (I.V.) contendo solução fisiológica 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução diluída com uma concentração final variando de 1 para 5mg/ml. Misture a solução diluída por inversão suave para evitar a formação de espuma ou tensão superficial excessiva.

### Administração

1. Administre a solução diluída de tislelizumabe por via I.V., infusão através de uma linha de administração intravenosa com um filtro estéril, não pirogênico e de baixa ligação a proteínas de 0,2 microm ou 0,22 microm em linha ou filtro adicional, com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm<sup>2</sup>.
2. A primeira infusão deve ser administrada em 60 minutos. Se bem tolerado, as infusões subsequentes podem ser administradas em 30 minutos.
3. Outros medicamentos não devem ser coadministrados pela mesma linha de infusão.
4. O tislelizumabe não deve ser administrado como injeção intravenosa de pressão ou injeção única em bolus.
5. TEVIMBRA® não contém conservantes. Recomenda-se preparar a solução imediatamente após retirá-la da geladeira. Do ponto de vista microbiológico, uma vez preparada a infusão, recomenda-se a utilização da solução imediatamente após a diluição. A solução diluída pode ser armazenada de 2°C a 8°C por até 24 horas. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (2 a ~ 8°C) por não mais de 20 horas e o tempo necessário para retornar à temperatura ambiente (25°C e abaixo), bem como completar a infusão em 4 horas.
6. A solução diluída não deve ser congelada.
7. Os frascos de TEVIMBRA® são de uso único. Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.
8. A linha intravenosa deve ser lavada ao final da infusão.

### Descarte

TEVIMBRA® é para uso único. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### 9.1 Resumo do perfil de segurança

#### Tislelizumabe como monoterapia

A segurança de TEVIMBRA® como monoterapia é baseada em dados agrupados de 1.972 pacientes com vários tipos de tumor. A reação adversa ao medicamento (RAM) mais comum (notificada com frequência > 20%, com TEVIMBRA® como monoterapia) foi fadiga. As RAMs de grau 3/4 mais comuns

(notificadas com uma frequência > 2%, com TEVIMBRA® como monoterapia) foram fadiga e aumento da aspartato aminotransferase.

### Tislelizumabe como terapia de combinação

A segurança de TEVIMBRA® administrado em combinação com quimioterapia é baseada em dados de 497 pacientes com CPNPC. TEVIMBRA® foi administrado na dose de 200 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia. As RAMs mais comuns (notificadas com frequência >20%, com TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia) foram erupção cutânea, fadiga, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase. As RAMs de grau 3/4 mais comuns (notificadas com frequência > 2%, com TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia) foram pneumonite, erupção cutânea, fadiga e aumento da alanina aminotransferase.

## 9.2 Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 lista a incidência de reações adversas em pacientes tratados com TEVIMBRA® no conjunto de dados de segurança na monoterapia e em combinação com quimioterapia. As RAMs estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas a medicamentos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4 Reações adversas ao medicamento com TEVIMBRA® em monoterapia (N = 1.972) e em combinação com quimioterapia (N = 497)**

	Monoterapia com tislelizumabe N = 1972	Terapia combinada com tislelizumabe N = 497
Reações adversas ao medicamento	Categoria de frequência (Todos os graus)	Categoria de frequência (Todos os graus)
Hipotireodismo <sup>1</sup>	Muito comum	Muito comum
Hipertireodismo <sup>2</sup>	Comum	Muito comum
Tireoidite <sup>3</sup>	Comum	Incomum
Insuficiência adrenal <sup>4</sup>	Incomum	-
Hipofisite <sup>5</sup>	Incomum	-
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>		
Hiperglicemia <sup>6</sup>	Comum	Muito comum
Diabetes mellitus <sup>7</sup>	Incomum	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Síndrome de Guillain-Barré	-	Incomum
<b>Distúrbios oculares</b>		
Uveíte <sup>8</sup>	Incomum	-
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
Miocardite <sup>9</sup>	Incomum	Comum*
Pericardite	Rara	-
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		
Tosse	Muito comum	Muito comum
Dispneia	Comum*	Muito comum*

Pneumonite <sup>10</sup>	Comum*	Muito comum*
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Diarreia <sup>11</sup>	Muito comum	Muito comum
Estomatite <sup>12</sup>	Comum	Comum
Pancreatite <sup>13</sup>	Incomum	Incomum
Colite <sup>14</sup>	Incomum	Comum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		
Hepatite <sup>15</sup>	Comum*	Comum
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		
Erupção cutânea <sup>16</sup>	Muito comum	Muito comum
Prurido	Muito comum	Comum
Reações cutâneas graves <sup>17</sup>	Incomum	-
Vitiligo <sup>18</sup>	Incomum	Incomum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Artralgia	Comum	Muito comum
Mialgia	Comum	Comum
Miosite <sup>19</sup>	Incomum	Incomum
Artrite <sup>20</sup>	Incomum	Comum
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
Nefrite <sup>21</sup>	Incomum	Incomum
<b>Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração</b>		
Fadiga <sup>22</sup>	Muito comum	Muito comum
<b>Investigações</b>		
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito comum	Muito comum
Alanina aminotransferase aumentada	Muito comum	Muito comum
Bilirrubina no sangue aumentada <sup>23</sup>	Comum	Muito comum
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Comum	Muito comum
<b>Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos</b>		
Reação infusional <sup>24</sup>	Comum	Comum

<sup>1</sup> Hipotireoidismo inclui termos preferidos (PTs) de hipotireoidismo, tiroxina livre diminuída, triiodotironina livre diminuída, triiodotironina diminuída, anticorpo antitireoideo aumentado, hipotireoidismo primário e tiroxina diminuída.

<sup>2</sup> O hipertireoidismo inclui PTs de hipertireoidismo, hormônio estimulador da tireoide no sangue diminuído, triiodotironina livre aumentada, tiroxina livre aumentada, tiroxina aumentada e tri-iodotironina aumentada.

<sup>3</sup> Tireoidite inclui PTs de tireoidite, tireoidite autoimune e tireoidite subaguda.

<sup>4</sup> Insuficiência adrenal inclui termos PT de insuficiência adrenal e insuficiência adrenocortical secundária.

<sup>5</sup> Hipofisite inclui termos PT de hipopituitarismo e hipofisite linfocítica.

<sup>6</sup> A hiperglicemia inclui PTs de hiperglicemia e glicose no sangue aumentada.

<sup>7</sup> Diabetes mellitus inclui PTs de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética e diabetes autoimune latente em adultos.

<sup>8</sup> Uveíte inclui PTs de uveíte e irite.

<sup>9</sup> Miocardite inclui PTs de miocardite, miocardite imunomediada e miocardite autoimune.

<sup>10</sup> Pneumonite inclui PTs de pneumonite, doença pulmonar imunomediada, doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização.

<sup>11</sup> Diarreia inclui PTs de diarreia e movimentos intestinais frequentes.

<sup>12</sup> Estomatite inclui PTs de estomatite, ulceração da boca e úlcera aftosa.

<sup>13</sup> Pancreatite inclui PTs de amilase aumentada, lipase aumentada, pancreatite, pancreatite autoimune e pancreatite aguda.

<sup>14</sup> Colite inclui PTs de colite, enterocolite imunomediada e colite autoimune.

<sup>15</sup> Hepatite inclui PTs de hepatite, função hepática anormal, hepatite imunomediada e lesão hepática e hepatite autoimune.

<sup>16</sup> Erupção cutânea inclui PTs de erupção cutânea, erupção maculopapular, eczema, erupção cutânea eritematosa, dermatite, dermatite alérgica, erupção cutânea papular, urticária, eritema, esfoliação da pele, erupção medicamentosa, erupção cutânea macular, psoríase, erupção cutânea pustular, dermatite acneiforme, erupção cutânea pruriginosa, queratose liquenoide, dermatite das mãos, dermatite imunomediada, erupção cutânea folicular, dermatose neutrofílica febril aguda, eritema nodoso, dermatite granulomatosa, erupção cutânea nodular, penfigóide e dermatose acantolítica transitória.

<sup>17</sup> Reação cutânea grave inclui eritema multiforme.

<sup>18</sup> Vitiligo inclui vitiligo, hipopigmentação cutânea, despigmentação cutânea e leucodermia.

<sup>19</sup> Miosite inclui PTs de miosite, miosite imunomediada e polimialgia reumática.

<sup>20</sup> Artrite inclui PTs de artrite, artrite imunomediada e poliartrite.

<sup>21</sup> Nefrite inclui PTs de nefrite, glomeruloesclerose segmentar focal e nefrite imunomediada.

<sup>22</sup> Fadiga inclui PTs de fadiga, astenia, mal-estar e letargia.

<sup>23</sup> Aumento da bilirrubina no sangue inclui PTs de aumento da bilirrubina no sangue, aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina no sangue não conjugada e hiperbilirrubinemia.

<sup>24</sup> Reação infusional inclui PTs de reação infusional e reação de hipersensibilidade infusional.

\* Incluindo desfechos fatais (dispneia: 0,05% em monoterapia e 0,4% em terapia combinada; pneumonite: 0,1% em monoterapia e 0,6% em terapia combinada; hepatite: 0,1% em monoterapia; miocardite: 0,4% em terapia combinada).

### Anormalidades laboratoriais

Anormalidades clinicamente relevantes de valores laboratoriais hematológicos ou bioquímicos de rotina do conjunto de dados dos 7 estudos agrupados de TEVIMBRA® como monoterapia e dos 3 estudos agrupados de TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5 Anormalidades laboratoriais piorando desde o início com TEVIMBRA® como monoterapia (N = 1.972) e em combinação com quimioterapia (N = 497)**

	Monoterapia com tislelizumabe N = 1972	Terapia de combinação com tislelizumabe N = 497
Parâmetro de anormalidade laboratorial *	Categoria de frequência (Todos os graus)	Categoria de frequência (Todos os graus)
<b>Parâmetros hematológicos</b>		
Aumento de hemoglobina	Comum	Comum
Queda de hemoglobina	Muito comum	Muito comum
Queda de leucócitos	Muito comum	Muito comum
Aumento de linfócitos	Comum	-
Queda de linfócitos	Muito comum	-
Queda de neutrófilos	Muito comum	Muito comum
Queda de plaquetas	Muito comum	Muito comum
<b>Parâmetros bioquímicos</b>		
Aumento da alanina aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Diminuição da albumina	Muito comum	-
Aumento da fosfatase alcalina	Muito comum	Muito comum
Aumento da aspartato aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Aumento da bilirrubina	Muito comum	Muito comum
Aumento da creatina quinase	Muito comum	Muito comum
Aumento de creatinina	Muito comum	Muito comum

Aumento de potássio	Comum	Muito comum
Queda de potássio	Muito comum	Muito comum
Aumento de sódio	Comum	Comum
Queda de sódio	Muito comum	Muito comum

\*A incidência de cada teste é baseada no número de pacientes que tiveram tanto a linha de base quanto pelo menos uma medição laboratorial pós-base disponível: monoterapia (intervalo: 1.891 a 1.911 pacientes), terapia combinada (intervalo: 457 a 495 pacientes).

### 9.3 Descrição de reações adversas selecionadas

#### Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

Os dados abaixo refletem informações sobre RAMs para tislelizumabe como monoterapia em estudos clínicos. Os detalhes das RAMs para tislelizumabe quando administrado em combinação são apresentados se diferenças clinicamente relevantes forem observadas em comparação com a monoterapia com tislelizumabe.

#### Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, hepatite imunológica ocorreu em 34 (1,7%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 1 (1 paciente, 0,1%), Grau 2 (11 pacientes, 0,6%), Grau 3 (20 pacientes, 1,0%), Grau 4 (1 paciente, 0,1%) e Grau 5 (1 paciente, 0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,4 meses (intervalo: 8,0 dias a 34,8 meses) e a duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 1,1 meses (intervalo: 8 dias a 19,3+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 9 (0,5%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 20 (1,0%) pacientes.

Todos os 34 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos. Vinte e nove (85,3%) dos 34 pacientes receberam altas doses de corticosteroides sistêmicos. Um (2,9%) dos 34 pacientes recebeu outro tratamento imunossupressor. A hepatite foi resolvida em 20 (58,8%) dos 34 pacientes.

#### Nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico ocorreram em 7 (0,4%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 2 (3 pacientes, 0,2%), Grau 3 (2 pacientes, 0,1%) e Grau 4 (2 pacientes, 0,1%) eventos.

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,4 meses (intervalo: 15 dias a 2,1 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 3,4 meses (intervalo: 3+ dias a 13,7+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 3 (0,2%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 3 (0,2%) pacientes.

Todos os 7 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos com uma dose inicial mediana de 80,0 mg/dia (variação: 33,3 a 200,0 mg/dia) por uma mediana de 15 dias (variação: 1,0 dia a 16,0+ meses). + denota uma observação censurada. Seis (85,7%) dos 7 pacientes receberam altas doses de corticosteroides sistêmicos (definido como uma dose  $\geq$ 40 mg/dia de prednisona ou equivalente). Um (14,3%) dos 7 pacientes recebeu tratamento imunossupressor. Nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico foram resolvidas em 4 (57,1%) dos 7 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 28,0 dias (intervalo: 9 dias a 5,8 meses).

#### Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, ocorreu pneumonia relacionada ao sistema imunológico em 75 (3,8%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 1 (5 pacientes, 0,3%), Grau 2 (34 pacientes, 1,7%), Grau 3 (28 pacientes, 1,4%) e eventos de Grau 4 (5 pacientes, 0,3%) e Grau 5 (3 pacientes, 0,2%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 3,2 meses (intervalo: 1,0 dia a

16,5 meses) e a duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 5,8 meses (intervalo: 1+ dia a 26,1+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 35 (1,8%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 27 (1,4%) pacientes.

Todos os 75 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos com uma dose inicial mediana de 72,5 mg/dia (intervalo: 20,0 a 1250,0 mg/dia) por uma duração mediana de administração de 25,0 dias (intervalo: 1,0 dia a 39,6+ meses). + denota uma observação censurada. Sessenta e sete (89,3%) dos 75 pacientes receberam altas doses (definidas como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente) de corticosteroides sistêmicos. A pneumonite foi resolvida em 35 (46,7%) dos 75 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 51,0 dias (intervalo: 7 dias a 8,7 meses).

### **Colite relacionada ao sistema imunológico**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, colite relacionada ao sistema imunológico ocorreu em 17 (0,9%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 2 (10 pacientes, 0,5%) e Grau 3 (7 pacientes, 0,4%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 3,1 meses (intervalo: 12 dias a 11,7 meses) e a duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 19,0 dias (intervalo: 1,0 dia a 2,9+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi permanentemente descontinuado em 2 (0,1%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 10 (0,5%) pacientes.

Todos os 17 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, com uma dose inicial mediana de 60,0 mg/dia (variação: 20,0 a 312,5 mg/dia) por uma mediana de 16,5 dias (variação: 1,0 dia a 29,7+ meses) + denota uma observação censurada. Doze (70,6%) dos 17 pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos em altas doses (definido como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente). Dois (11,8%) dos 17 pacientes receberam tratamento imunossupressor. A colite foi resolvida em 15 (88,2%) dos 17 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 17,0 dias (intervalo: 1 dia a 2,3 meses).

### **Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico ocorreram em 24 (1,2%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 1 (6 pacientes, 0,3%), Grau 2 (8 pacientes, 0,4%), Grau 3 (7 pacientes, 0,4%) e eventos de Grau 4 (3 pacientes, 0,2%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,6 meses (intervalo: 2,0 dias a 19,8 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 4,8 meses (intervalo: 4,0 dias a 32,2+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi permanentemente descontinuado em 3 (0,2%) dos pacientes, e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 9 (0,5%) pacientes.

Vinte e três (95,8%) dos 24 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos com uma dose inicial mediana de 40,0 mg/dia (intervalo: 10,0 a 183,3 mg/dia) por uma duração mediana de 12,5 dias (intervalo: 1,0 dia a 24,1+ meses). + denota uma observação censurada. Treze (54,2%) dos 24 pacientes receberam altas doses de corticosteroides sistêmicos (definido como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente). Dois dos 24 pacientes (8,3%) receberam tratamento imunossupressor. As reações adversas cutâneas foram resolvidas em 14 (58,3%) dos 24 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 43,0 dias (intervalo: 4 dias a 11,2 meses).

### **Miocardite relacionada ao sistema imunológico**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, ocorreu miocardite imunológica em 6 (0,3%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 2 (2 pacientes, 0,1%), Grau 3 (3 pacientes, 0,2%) e Grau 4 (1 paciente, 0,1%) eventos.

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,6 meses (intervalo: 22,0 dias a 6,1 meses) e a duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 4,6 meses (intervalo: 4,0 dias a 12,7+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi permanentemente

descontinuado em 4 (0,2%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em um (0,1%) paciente.

Todos os 6 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, com dose inicial mediana de 87,5 mg/dia (variação: 20,0 a 200,0 mg/dia) por uma duração mediana de 14 dias (variação: 1,0 dia a 1,4 meses). Todos os 6 pacientes receberam altas doses de corticosteroides (definidos como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente). Um (16,7%) dos 6 pacientes recebeu tratamento imunossupressor. A miocardite foi resolvida em 3 (50,0%) dos 6 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 3,0 meses (intervalo: 4 dias a 4,6 meses).

### **Miosite/rabdomiólise relacionada ao sistema imunológico**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, miosite/rabdomiólise imunorrelacionada ocorreu em 14 (0,7%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 1 (3 pacientes, 0,2%), Grau 2 (5 pacientes, 0,3%), Grau 3 (5 pacientes, 0,3%) e eventos de Grau 4 (1 paciente, 0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,8 meses (intervalo: 15,0 dias a 17,6 meses) e a duração mediana desde o início até a resolução foi de 2,1 meses (intervalo: 5,0 dias a 11,2+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 3 (0,2%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 10 (0,5%) pacientes.

Todos os 14 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, com uma dose inicial mediana de 50,0 mg/dia (variação: 5,0 a 100,0 mg/dia) por uma mediana de 16,0 dias (variação: 1,0 dia a 13,2+ meses).+ denota uma observação censurada. Dez (71,4%) dos 14 pacientes foram tratados com corticosteroides sistêmicos em altas doses (definido como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente). Nenhum paciente recebeu tratamento imunossupressor. A miosite/rabdomiólise foi resolvida em 8 (57,1%) dos 14 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 37,5 dias (intervalo: 7 dias a 3,0 meses).

### **Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico**

#### **Insuficiência adrenal**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, insuficiência adrenal ocorreu em 6 (0,3%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 2 (4 pacientes, 0,2%), Grau 3 (1 paciente, 0,1%) e Grau 4 (1 paciente, 0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 3,4 meses (intervalo: 1,3 meses a 11,6 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução não foi avaliável (intervalo: 1 mês a 27,9+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente, e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 5 (0,3%) pacientes. Todos os 6 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, com uma dose inicial mediana de 6,75 mg/dia (intervalo: 2,5 a 100 mg/dia) por uma duração mediana de 3,6 meses (intervalo: 7,0 dias a 26,9+ meses). + denota um valor censurado. Dois (33,3%) dos 6 pacientes receberam altas doses de corticosteroides sistêmicos (definido como uma dose  $\geq 40$  mg/dia de prednisona ou equivalente). A insuficiência adrenal foi resolvida em 1 (16,7%) dos 6 pacientes. A duração média de todos os eventos resolvidos foi de 30,0 dias (intervalo: 30 a 30 dias).

#### **Hipofisite**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, hipopituitarismo (Grau 2) ocorreu em 1 (0,1%) de 1.972 pacientes recebendo tislelizumabe.

#### **Distúrbios da tireoide**

##### **Tireoidite**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, tireoidite ocorreu em 7 (0,4%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 1 (1 paciente, 0,1%) e Grau 2 (6 pacientes, 0,3%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 2,0 meses (intervalo: 1,9 meses a

20,6 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 4,9 meses (intervalo: 22 dias a 18,6+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente, e o tratamento foi interrompido em um paciente (0,1%). Um (14,3%) dos 7 pacientes recebeu corticosteroides sistêmicos, com dose inicial de 15,0 mg/dia por 1,1 meses. Seis (85,7%) de 7 pacientes receberam terapia de reposição hormonal. Nenhum paciente recebeu altas doses de corticosteroides sistêmicos. A tireoidite foi resolvida em 2 (28,6%) dos 7 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 68 dias (intervalo: 22 dias a 4,9 meses).

### Hipotireoidismo

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, hipotireoidismo ocorreu em 132 (6,7%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 1 (25 pacientes, 1,3%), Grau 2 (106 pacientes, 5,4%) e Grau 4 (1 paciente, 0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 3,8 meses (intervalo: 20,0 dias a 16,6 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 12,0 dias a 45,8+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 6 (0,3%) pacientes. Dois (1,5%) dos 132 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos, com dose inicial de 10,0 mg/dia por uma duração média de 1,6 meses (intervalo: 13,0+ dias a 4,8+ meses). + denota uma observação censurada. Nenhum paciente recebeu altas doses de corticosteroides sistêmicos. Todos os 132 pacientes receberam terapia de reposição hormonal. O hipotireoidismo foi resolvido em 35 (26,5%) dos 132 pacientes.

### Hipertireoidismo

Em pacientes tratados com tislelizumabe, como monoterapia, ocorreu hipertireoidismo em 12 (0,6%) de 1.972 pacientes, incluindo eventos de Grau 1 (2 pacientes, 0,1%), Grau 2 (9 pacientes, 0,5%) e Grau 3 (1 paciente, 0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose até o início do evento foi de 1,4 meses (intervalo: 19,0 dias a 14,5 meses). A duração mediana desde o início do evento até a resolução foi de 1,4 meses (intervalo: 5,0 dias a 4,0+ meses). + denota uma observação censurada. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em um (0,1%) paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em um (0,1%) paciente.

Um (8,3%) dos 12 pacientes recebeu corticoide sistêmico, com dose inicial de 20,0 mg/dia por 25 dias. Nenhum paciente recebeu altas doses de corticosteroides sistêmicos. Todos os 12 pacientes receberam terapia de reposição hormonal. O hipertireoidismo resolveu-se em 11 (91,7%) dos 12 pacientes. A duração mediana para todos os eventos resolvidos foi de 42,0 dias (intervalo: 5 dias a 2,7 meses).

### Reações infusionais

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, reações infusionais ocorreram em 83 (4,2%) de 1.972 pacientes, incluindo Grau 3 (5 pacientes, 0,3%). Vinte e seis (31,3%) dos 83 pacientes receberam tratamento com corticosteroides. O tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 5 (0,3%) pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 21 (1,1%) pacientes.

### Imunogenicidade

Dos 1.916 pacientes avaliáveis com anticorpos antidrogas (ADA) tratados com a dose recomendada de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, 350 (18,3%) pacientes testaram positivo para ADA emergente do tratamento, e anticorpos neutralizantes (AcNs) foram detectados em 18 (0,9%) pacientes. A análise farmacocinética da população mostrou que o status de ADA foi uma covariável estatisticamente significativa na depuração, no entanto, a presença de ADA proveniente do tratamento contra tislelizumabe parece não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética, eficácia ou segurança.

### Idosos

Não foram relatadas diferenças gerais na segurança entre pacientes com idade <65 anos, pacientes com idade entre 65 e 75 anos e pacientes com idade >75 anos.

### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após o registro do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação benefício-risco do medicamento.

**Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora pesquisas indiquem eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que corretamente indicado e utilizado, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

Não há informações sobre superdosagem com tislelizumabe. Nenhum caso de superdosagem foi relatado em ensaios clínicos. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas ao medicamento, e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

**Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001 se precisar de mais assistência.**

### III – DIZERES LEGAIS

---

Registro: 1.8642.0002.

**Registrado por:**

BeiGene Brasil Ltda.  
Estrada da Lagoinha, 501 – Bloco 1  
Lagoa – Vargem Grande Paulista - SP  
CNPJ: 30.763.301.0001/38

**Importado por :**

BeiGene Brasil Ltda.  
Av. Doutor Antônio João Abdalla, 260 - Bloco 400, aberturas 9 a 20  
Cajamar - São Paulo - SP  
CNPJ nº 30.763.301/0002-19

**Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 08000474711**

**Produzido por:**

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.  
1090, Halei Road, Pilot Free Trade Zone,  
Xangai, China

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (09/09/2024)**

