# TEVIMBRA®

**tislelizumabe**

Solução para diluição para infusão 10 mg/mL

# Bula do Profissional de Saúde

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**TEVIMBRA**

tislelizumabe

**APRESENTAÇÃO**

TEVIMBRA® 10 mg/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**

**COMPOSITION**

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 de células escamosas de esôfago (CCEE)**

TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação de positividade da área tumoral (TAP) ≥ 5%.

TEVIMBRA® como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas 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®.

**Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (G/JGE)**

TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica (G/JGE) negativo para HER-2 localmente avançado, irressecável ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação de positividade da área tumoral (TAP) ≥ 5%.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

## Carcinoma de células escamosas de esôfago (CCEE)

### Tratamento de primeira linha do carcinoma de células escamosas de esôfago (CCEE) BGB-A317-306

BGB-A317-306 é um estudo de fase 3 global, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que compara a eficácia de TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia à base de platina versus placebo em combinação com quimioterapia à base de platina em pacientes com **carcinoma de células escamosas de esôfago (CCEE)**, irressecável, localmente avançado, recorrente ou metastático.

O estudo incluiu pacientes que não eram passíveis de quimiorradioterapia ou cirurgia com intenção curativa. Os pacientes foram incluídos independentemente do nível de expressão de PD-L1 tumoral. Quando disponíveis, as amostras de tecido tumoral a fresco/arquivadas coletadas, foram testadas retrospectivamente para o status de expressão de PD-L1. A expressão de PD-L1 foi avaliada usando a pontuação TAP (positividade da área tumoral), definida como o percentual total da área tumoral (tumor e qualquer estroma desmoplásico) coberta por células tumorais com coloração de membrana de PD-L1 em qualquer intensidade, e células imunológicas associadas ao tumor com coloração de PD-L1 em qualquer intensidade, conforme estimado visualmente usando o teste VENTANA PD-L1 (SP263). Pacientes que haviam recebido terapia sistêmica anterior para doença avançada ou metastática, foram excluídos. Um intervalo livre de tratamento de pelo menos 6 meses foi necessário, se o paciente tivesse recebido terapia neoadjuvante/adjuvante anterior com quimioterapia à base de platina.

O estudo excluiu pacientes que apresentavam evidências de fístula ou obstrução esofágica completa não passíveis de tratamento.

A randomização foi estratificada por região geográfica (Ásia [excluindo Japão] versus Japão versus Resto do Mundo), terapia definitiva anterior (sim versus não) e escolha da quimioterapia pelo investigador (ICC; platina com fluoropirimidina versus platina com paclitaxel).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber TEVIMBRA® 200 mg a cada 3 semanas ou placebo em combinação com a quimioterapia escolhida pelo investigador (ICC), em um ciclo de 21 dias. O regime de quimioterapia dupla consistiu em:

- Platina (cisplatina [60 a 80 mg/m$^2$ IV, no dia 1] ou oxaliplatina [130 mg/m$^2$ IV, no dia 1]) e uma fluoropirimidina (5-FU [750 a 800 mg/m$^2$ IV, nos dias 1 a5] ou capecitabina [1.000 mg/m$^2$ por via oral duas vezes ao dia, nos dias 1 a 14]), ou

- Platina (cisplatina [60 a 80 mg/m$^2$ IV, no dia 1 ou 2] ou oxaliplatina [130 mg/m$^2$ IV, no dia 1 ou 2]) e paclitaxel (175 mg/m$^2$ IV, no dia 1)

Os pacientes foram tratados com TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia ou placebo em combinação com quimioterapia até a progressão da doença, conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST versão 1.1, ou toxicidade inaceitável. Após 24 meses de tratamento, a terapia do estudo poderia ser continuada além de dois anos, se o investigador considerasse que isso seria do melhor interesse do paciente, com base na avaliação do benefício clínico e dos possíveis riscos.

As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 48 semanas e a cada 9 semanas depois disso.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG) na população com intenção de tratar (ITT). Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR), conforme avaliado pelo investigador de acordo com RECIST v1.1, SG na população PD-L1 positiva (pontuação TAP PD-L1 ≥10%), subgrupo e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

Um total de 649 pacientes foram randomizados para receber TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia (n=326) ou placebo em combinação com quimioterapia (n=323). Dos 649 pacientes, 293 (45,1%) pacientes receberam platina + fluoropirimidina, 358 pacientes apresentaram pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5%, 184 pacientes apresentaram pontuação TAP de PD-L1 < 5% e 107 pacientes

apresentaram status PD-L1 desconhecido.

Em pacientes cujos tumores expressavam PD-L1 com pontuação TAP ≥ 5%, as características basais foram: idade mediana de 63,0 anos (intervalo: 40 a 84), 44,7% com 65 anos ou mais; 84,9% do sexo masculino; 20,9% brancos e 78,2% asiáticos. 87,7% apresentavam doença metastática na entrada do estudo e 12,3% apresentavam doença localmente avançada. Todos os pacientes apresentaram confirmação histológica do carcinoma de células escamosas. A escala de performance ECOG basal foi 0 (29,9%) ou 1 (70,1%).

Na data de corte dos dados da análise interina (28 de fevereiro de 2022), BGB-A317-306 apresentou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. A RR = razão de risco estratificada foi de 0,66 (IC 95%, 0,54-0,80, valor-p unilateral < 0,0001), com SG mediana de 17,2 meses para o braço tislelizumabe com quimioterapia vs. 10,6 meses para o braço placebo com quimioterapia.

Uma análise atualizada (acompanhamento de até 3 anos; data de corte de dados: 24 de novembro de 2023) mostrou resultados de eficácia consistentes com a análise interina. Os tempos medianos de acompanhamento pela metodologia de Kaplan-Meier reversa foram de 44,2 meses no braço tislelizumabe em combinação com quimioterapia e 43,8 meses no braço placebo em combinação com quimioterapia.

Os resultados de eficácia para pacientes com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5%, com acompanhamento de 3 anos, são mostrados na Tabela 1, Figura 1.

**Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com BGB-A317-306 com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% - acompanhamento de 3 anos (data de corte de dados: 24 de novembro de 2023)**

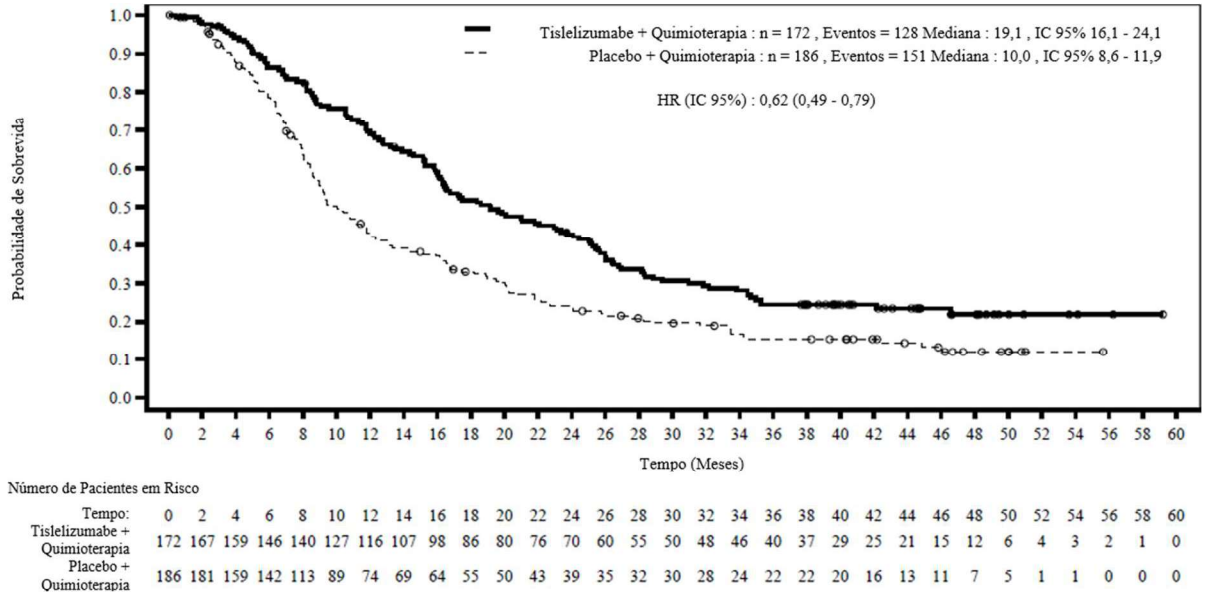
| **Desfechos** | **TEVIMBRA® + Quimioterapia (N=172)** | **Placebo + Quimioterapia (N=186)** |
|---|---|---|
| **SG** | | |
| Mortes, n (%) | 128 (74,4) | 151 (81,2) |
| Mediana (meses) (95% IC) | 19,1 (16,1; 24,1) | 10,0 (8,6; 11,9) |
| RR (95% IC)[a] | 0,62 (0,49; 0,79) | |
| p-valor[b] | <0,0001 | |
| **SLP** | | |
| Eventos, n (%) | 119 (69,2) | 153 (82,3) |
| Mediana (meses) (95% IC) | 8,2 (7,0; 9,8) | 5,5 (4,3; 6,4) |
| RR (95% IC)[a] | 0,50 (0,39; 0,65) | |
| p-valor[b] | <0,0001 | |
| **TRO** % (95% IC)[c] | 64,0 (56,3; 71,1) | 36,0 (29,1; 43,4) |

SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva

[a] Com base em um modelo de regressão de Cox estratificado.

| Desfechos | TEVIMBRA® + Quimioterapia (N=172) | Placebo + Quimioterapia (N=186) |
|---|---|---|
| [b] Valor-p nominal unilateral de um teste log rank estratificado.<br>[c] Intervalo de confiança bilateral exato de Clopper-Person. | | |

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier da SG em pacientes no estudo BGB-A317-306 com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% com acompanhamento de 3 anos (data de corte de dados: 24 de novembro de 2023)**




Número de Pacientes em Risco

| Tempo: | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tislelizumabe + Quimioterapia | 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 + Quimioterapia | 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 |

A razão de risco foi baseada em um modelo de regressão de Cox estratificado.

**Tratamento de segunda linha do carcinoma de células escamosas de esôfago (CCEE): BGB-A317-302**

BGB-A317-302 foi um estudo randomizado, controlado, aberto, global de fase III para comparar a eficácia de tislelizumabe versus quimioterapia em pacientes com CCEE 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 ≥ 2 linhas anteriores de tratamentos sistêmicos para CCEE 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/m² no dia 1, administrado a cada 3 semanas (também em doses de 80 a

100 mg/m² em uma programação semanal de acordo com as diretrizes do padrão de atendimento locais e/ou específicas do país, ou

irinotecano 125 mg/m² 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] ≥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 ≥10% CCEE, 222 (43,4%) tiveram escore PD-L1 <10%, 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 2 e na Figura 2.

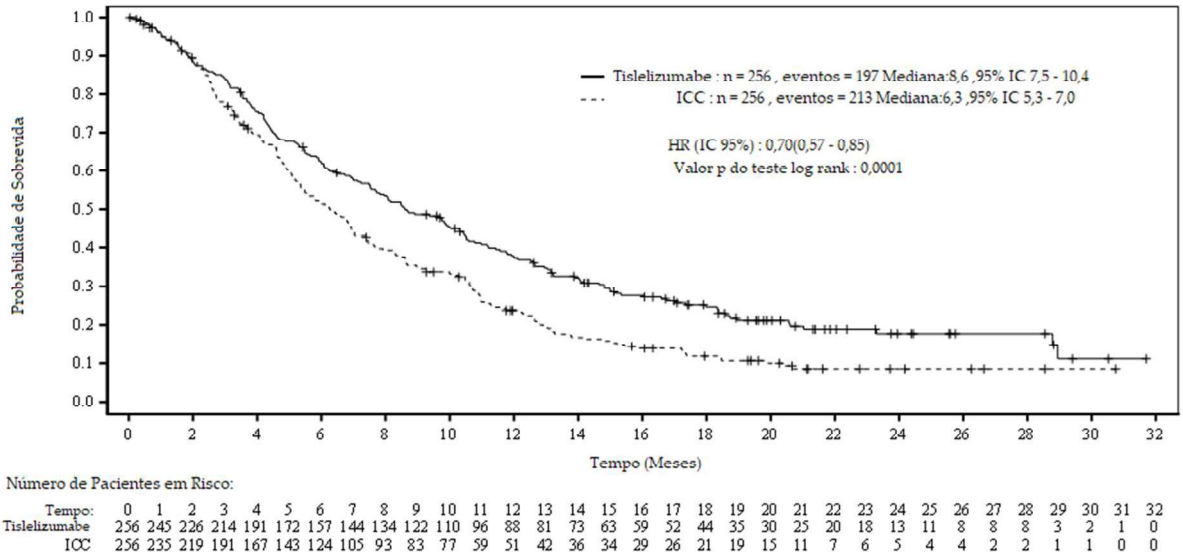
**Tabela 2: Resultados de eficácia em BGB-317-302**

| **Desfecho** | **Tislelizumabe (N = 256)** | **Quimioterapia (N = 256)** |
|---|---|---|
| **SG** | | |
| Mortes n (%) | 197 (77,0) | 213 (83,2) |
| Mediana (meses) [a] (IC 95%) | 8,6 (7,5, 10,4) | 6,3 (5,3, 7,0) |
| Taxa de risco (IC 95%)[b] | 0,70 (0,57, 0,85) | |
| Valor p [c] | p = 0,0001 | |
| **SLP avaliada pelo investigador[d]** | | |
| Disease progression 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 [e] | p = 0,0292 | |

| Desfecho | Tislelizumabe (N = 256) | Quimioterapia (N = 256) |
|---|---|---|
| **TRO com confirmação pelo investigador[d]** | | |
| 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%)[a] | 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.
[a] Estimado usando o método Kaplan-Meier.
[b] 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.
[c] Com base em um teste de log-rank estratificado pelo status de desempenho ECOG e pela escolha de quimioterapia do investigador.
[d] Baseado na análise descritiva.
[e] Apenas para propósito descritivo.

**Figura 2 Traçado de Kaplan-Meier de SG no (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 ≥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.

## 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/m² 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) (≥ 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 ≤25%, 42,5% tiveram pontuação CT PD-L1 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥25% e uma melhora clinicamente significativa para SG mediana de 11,5 meses no braço docetaxel para 19,3 meses no braço tislelizumabe.

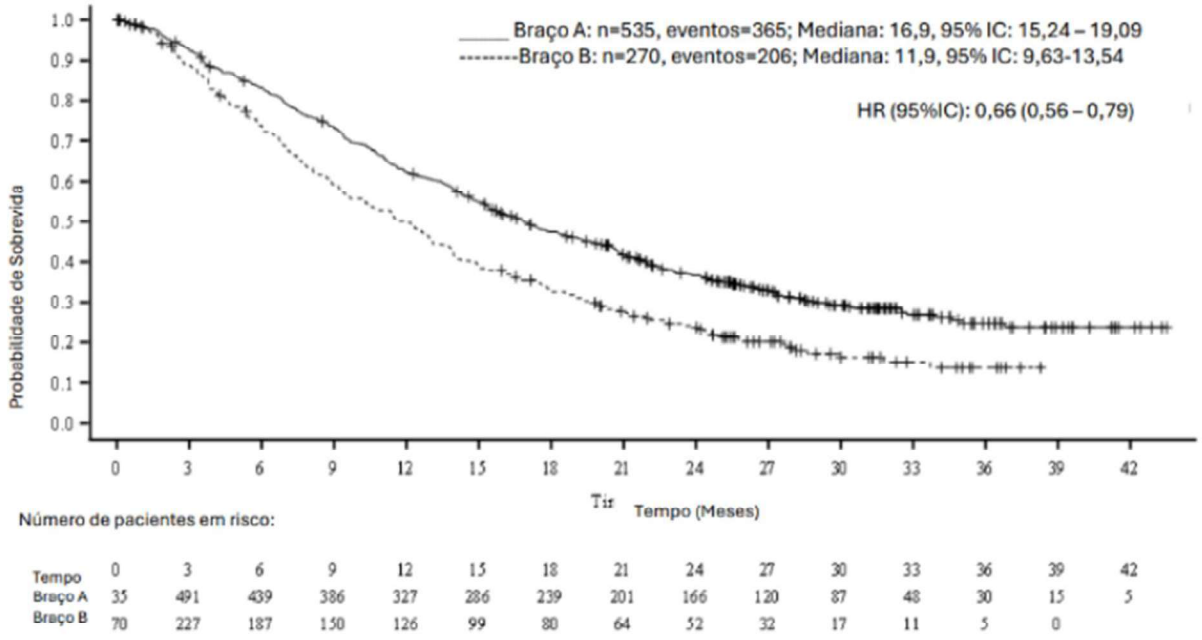
A Tabela 3 e a Figura 3 resumem os resultados de eficácia para BGB-A317-303 (conjunto de análise ITT) na análise.

**Tabela 3 Resultados de eficácia no BGB-317 303**

| **Desfecho** | **tislelizumabe (N = 535)** | **Docetaxel (N = 270)** |
|---|---|---|
| **SG** | | |
| 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%) [a, b] | 0,66 (0,56; 0,79) | |
| **SLP** | | |
| 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 [a] ( IC 95% ) | 0,63 (0,53; 0,75) | |
| **TRO (%) (IC 95%)** [c] | 20,9 (17,56; 24,63) | 3,7 (1,79; 6,71) |
| Melhor resposta global [c] | | |
| RC ( % ) | 1,7 | 0,4 |
| RP ( % ) | 19,3 | 3,3 |
| DoR | | |
| 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.
[a] Estratificado por fatores de estratificação: histologia (escamosa versus não escamosa), linhas de terapia (segunda versus terceira) e Expressão de PD-L1 em células tumorais (≥25% pontuação PD-L1 versus <25% pontuação PD-L1).
[b] Taxa de risco foi estimada a partir do modelo de Cox estratificado com docetaxel como grupo de referência.
[c] Resposta confirmada pelo investigador.

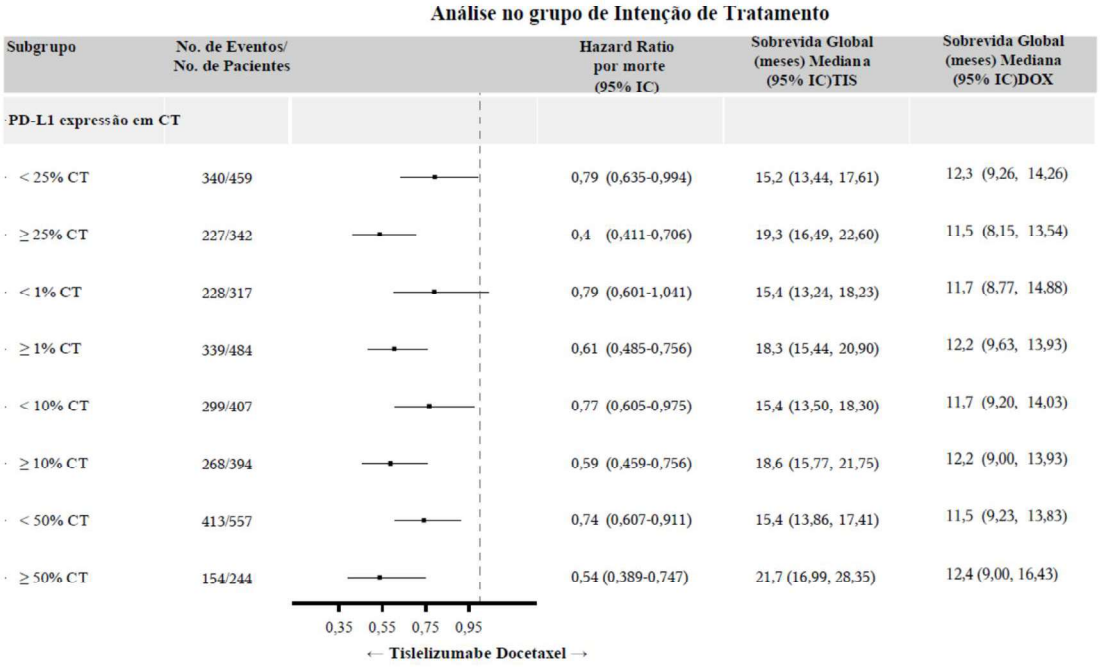
**Figura 3 Traçado de Kaplan-Meier de SG no BGB-317-303 (Conjunto de análise ITT)**



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 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.

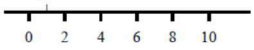
**Figura 4: Análise de subgrupo por expressão de PD-L1: Forest Plot de Sobrevida Global**




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/tlfs/f-forest-medv-os-pdl1-fa.sas 01MAY2024 15:31 f-14-2-1-1-3-1-forest-medv-os-pdl1-fa.rtf

**Figura 5: Análise de subgrupo: Forest Plot de Sobrevida Global**
**Análise no grupo de Intenção de Tratamento**

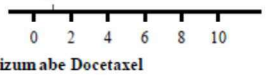
| Subgrupo | No. de Eventos/ No. de Pacientes | Hazard Ratio por Morte (95% IC) | Sobrevida Global (meses) Mediana (95% IC)TIS | Sobrevida Global (meses) Mediana (95% IC)DOX |
|---|---|---|---|---|
| Geral | 441/805 | 0,64 (0,529-0,779) | 17,2 (15,28, 20,04) | 11,9 (10,18, 13,93) |
| Idade | | | | |
| < 65 anos | 300/544 | 0,61 (0,479-0,767) | 17,6 (15,41, 20,57) | 11,5 (9,63, 13,54) |
| ≥ 65 anos | 141/261 | 0,71 (0,500-0,994) | 16,0 (12,32, 22,54) | 13,1 (7,20, 16,56) |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 347/622 | 0,56 (0,450-0,695) | 17,8 (15,44, 21,13) | 10,6 (8,77, 12,94) |
| Feminino | 94/183 | 1,07 (0,693-1,666) | 14,4 (11,20, 20,57) | 16,4 (11,50, NE) |
| Raça | | | | |
| Asiática | 379/643 | 0,62 (0,505-0,767) | 17,8 (15,44, 20,00) | 12,2 (9,43, 13,93) |
| Branca | 49/138 | 0.61 (0.341-1.080) | NE (11.60, NE) | 10.4 (6.80, NE) |
| Outra | 13/24 | 2,86 (0,749-10,885) | 7,7 (4,01, NE) | 11,9 (4,80, NE) |
| Região | | | | |
| China | 379/641 | 0,62 (0,503-0,764) | 17,8 (15,44, 20,90) | 11,5 (9,43, 13,93) |
| Europa | 39/111 | 0,65 (0,339-1,235) | NE (11,60, NE) | 10,4 (6,80, NE) |
| Outra | 23/53 | 1,42 (0,567-3,537) | 11,6 (7,72, NE) | 11,9 (5,78, NE) |
| ECOG performance-status escore | | | | |
| 0 | 75/165 | 0,93 (0,557-1,552) | 17,1 (15,80, 25,95) | 16,4 (11,30, NE) |
| 1 | 366/640 | 0.60 (0.487-0.743) | 17.2 (14.39, 20.21) | 11.4 (9.20, 12.94) |
| Situação fumante | | | | |
| Atual ou Passada | 312/561 | 0,59 (0,469-0,743) | 17,1 (15,24, 20,04) | 10,2 (8,54, 12,94) |
| Nunca | 129/244 | 0,80 (0,557-1,153) | 17,6 (13,44, 21,82) | 14,0 (11,40, 18,69) |




← Tislelizumabe Docetaxel

Fonte: ADS, ADBASE, ADEF. Cutoff de dados. Extração de dados: .
PD-L1 subgrupo não cego/bgb_a317/bgb_a317_303/adhoc_202405/dev/pgm/tlfs/f-forest-medv.sas 01MAI2024 12:48 f-14-2-1-1-3-forest-medv.rtf

| Subgrupo | No. de Eventos/ No. de Pacientes | Hazard Ratio por Morte (95% IC) | Sobrevida Global (meses) Mediana (95% IC)TIS | Sobrevida Global (meses) Mediana (95% IC)DOX |
|---|---|---|---|---|
| PD-L1 expressão em CT | | | | |
| < 25% CT | 267/459 | 0,74 (0,576-0,951) | 15,3 (13,08, 18,53) | 12,3 (9,26, 14,26) |
| ≥ 25% CT | 172/342 | 0,52 (0,382-0,706) | 19,1 (16,82, 25,79) | 11,9 (8,90, 14,03) |
| < 1% CT | 177/317 | 0,74 (0,542-1,005) | 16,0 (13,24, 21,06) | 11,7 (8,77, 14,88) |
| ≥ 1% CT | 262/484 | 0,58 (0,452-0,747) | 17,8 (15,41, 21,13) | 12,2 (10,25, 14,03) |
| < 10% CT | 233/407 | 0,69 (0,530-0,904) | 16,0 (13,44, 20,57) | 11,7 (9,20, 14,03) |
| ≥ 10% CT | 206/394 | 0,58 (0,440-0,777) | 18,6 (15,80, 22,54) | 12,2 (9,43, 14,26) |
| < 50% CT | 324/557 | 0,68 (0,541-0,852) | 15,4 (13,90, 18,53) | 11,5 (9,26, 13,96) |
| ≥ 50% CT | 115/244 | 0,55 (0,377-0,798) | 23,7 (16,85, NE) | 12,2 (8,90, 15,97) |
| Histologia | | | | |
| Não escamoso | 226/435 | 0,71 (0,539-0,928) | 18,6 (15,41, 23,16) | 13,8 (9,43, 17,94) |
| Escamoso | 215/370 | 0,57 (0,430-0,749) | 16,0 (13,80, 18,86) | 11,3 (8,67, 12,68) |
| EGFR mutação basal | | | | |
| Selvagem | 273/522 | 0,67 (0,528-0,862) | 18,5 (15,44, 21,82) | 12,3 (9,46, 15,24) |
| Desconhecido | 168/282 | 0,59 (0,427-0,804) | 15,3 (13,70, 18,63) | 11,5 (8,34, 13,93) |
| Rearranjo de ALK no basal | | | | |
| Selvagem | 200/371 | 0,69 (0,514-0,916) | 18,5 (15,44, 22,54) | 12,5 (9,23, 15,97) |
| Desconhecido | 241/434 | 0,61 (0,467-0,788) | 15,8 (13,90, 19,06) | 11,5 (8,90, 13,93) |
| Linha de Tratamento | | | | |
| Segunda | 370/682 | 0,62 (0,498-0,759) | 17,9 (15,44, 20,90) | 11,4 (9,43, 13,93) |
| Terceira | 71/123 | 0,80 (0,487-1,318) | 14,2 (10,41, 26,45) | 12,7 (8,11, 19,02) |
| Estágio da Doença | | | | |
| Localmente avançado | 55/117 | 0,56 (0,313-0,998) | 26,0 (17,87, 27,20) | 16,6 (12,68, 22,05) |
| Metastático | 386/688 | 0,66 (0,537-0,810) | 16,0 (14,23, 18,53) | 10,7 (9,00, 12,94) |
| Metástase cerebral no basal | | | | |
| Sim | 35/57 | 0,96 (0,470-1,960) | 10,5 (6,34, NE) | 13,8 (6,01, NE) |
| Não | 406/748 | 0,62 (0,508-0,760) | 17,3 (15,28, 20,57) | 11,9 (9,66, 13,93) |
| Metástase de fígado no basal | | | | |
| Sim | 66/106 | 0,46 (0,280-0,771) | 14,0 (7,89, 17,28) | 6,8 (4,14, 7,82) |
| Não | 375/699 | 0,66 (0,538-0,820) | 18,3 (15,80, 20,90) | 12,9 (11,37, 14,62) |




← Tislelizumabe Docetaxel

Fonte: ADS, ADBASE, ADEF. Extração de dados:
PD-L1 subgrupo não cego/bgb_a317/bgb_a317_303/adhoc_202405/dev/pgm/tlfs/f-forest-medv.sas 01MAI2024 12:48
f-14-2-1-1-3-forest-medv.rtf

**Adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica (G/JGE)**

**Tratamento de primeira linha do adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica (G)/ (JGE):BGB-A317-305**

BGB-A317-305 é um estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que compara a eficácia e a segurança de TEVIMBRA® mais quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina versus placebo mais quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina como tratamento de primeira linha em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica (G)/(JGE) localmente avançado, irressecável ou metastático.

O estudo incluiu apenas pacientes com adenocarcinoma confirmado histologicamente e sem terapia sistêmica prévia para doença avançada. Os pacientes podem ter recebido terapia neoadjuvante ou adjuvante anterior, desde que tenha sido concluída e não apresentem recorrência ou progressão da doença por pelo menos 6 meses

Os pacientes foram incluídos independentemente do nível de expressão de PD-L1 tumoral, que foi avaliado prospectivamente em um laboratório central pela pontuação de Positividade da Área Tumoral (TAP), que é definida como o percentual total da área tumoral (tumor e qualquer estroma desmoplásico) coberto por células tumorais com coloração de membrana de PD-L1 (qualquer intensidade) e células imunológicas associadas ao tumor com coloração de PD-L1 (qualquer intensidade), estimada visualmente por patologistas usando o teste Ventana PD-L1 (SP263).

O estudo excluiu pacientes que tinham câncer de células escamosas ou indiferenciadas ou outro tipo histológico de câncer G/JGE, bem como pacientes que tinham tumores positivos para o receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2).

A randomização foi estratificada por região geográfica (China (incluindo Taiwan) versus Japão e Coreia do Sul versus resto do mundo (ROW), incluindo EUA e Europa); expressão de PD-L1 (pontuação de PD-L1 com pontuação TAP ≥ 5% versus pontuação PD-L1 com pontuação TAP < 5%); presença de metástase peritoneal (sim versus não) e escolha da quimioterapia pelo investigador (ICC; oxaliplatina mais capecitabina versus cisplatina mais 5-FU).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber **TEVIMBRA®** 200 mg ou placebo a cada 3 semanas, em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, em um ciclo de 21 dias. **TEVIMBRA®** (ou placebo) foi administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Após 24 meses de tratamento, a terapia do estudo poderia ser continuada por mais dois anos, se o pesquisador considerasse que isso seria do melhor interesse do paciente, com base na avaliação do benefício clínico e dos riscos potenciais.

A administração de agentes quimioterápicos consistiu em:

- Oxaliplatina 130 mg/m² IV no dia 1 e capecitabina 1000 mg/m$^2$ por via oral duas vezes ao dia por 14 dias consecutivos, repetidos a cada 3 semanas. A oxaliplatina foi administrada por até 6 ciclos e a capecitabina foi administrada como terapia de manutenção a critério do investigador até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ou

- Cisplatina 80 mg/m² IV no dia 1 e 5-FU 800 mg/m$^2$/dia IV em infusão contínua durante 24 horas diariamente nos dias 1a5, repetida a cada 3 semanas. A cisplatina e o 5-FU foram administrados por até 6 ciclos.

Não foi permitido o cruzamento entre os braços de tratamento.

Os desfechos primários de eficácia foram a sobrevida global (SG) no conjunto de análise PD-L1 positivo (pontuação TAP PD-L1 ≥ 5%) e no conjunto de análise ITT (todos os pacientes randomizados). Os desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DdR) avaliada pelo investigador de acordo com RECIST v1.1, e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

As avaliações tumorais foram realizadas aproximadamente a cada 6 semanas durante as primeiras 48 semanas e, posteriormente, aproximadamente a cada 9 semanas.

Um total de 997 pacientes foram randomizados para o braço tislelizumabe + quimioterapia (n = 501)

ou para o braço placebo + quimioterapia (n = 496). Dos 997 pacientes, 546 (54,8%) apresentaram pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% (tislelizumabe + quimioterapia: n = 274; placebo + quimioterapia: n = 272), e 931 (93,4%) receberam tratamento com oxaliplatina + capecitabina (tislelizumabe + quimioterapia: n = 466; placebo + quimioterapia: n = 465).

Nos pacientes cujos tumores expressaram PD-L1 com uma pontuação TAP ≥ 5%, as características basais para a população do estudo foram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 23 a 84), 39,2% com 65 anos ou mais; 72,2% do sexo masculino; 23,1% brancos e 73,8% asiáticos; 33,7% com ECOG PS de 0 e 66,3% com ECOG PS de 1. Um total de 79,9% dos pacientes apresentava localização primária do tumor no estômago; 98,5% dos pacientes apresentava doença metastática no período basal; 43,6% e 39,7% dos pacientes apresentavam metástase hepática e metástase peritoneal, respectivamente.

Na análise interina pré-especificada, BGB-A317-305 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para o braço tislelizumabe + quimioterapia em comparação ao braço placebo + quimioterapia em pacientes com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5%. A RR estratificada foi de 0,74 (IC 95%: 0,59 a 0,94; valor-p unilateral de 0,0056), com uma SG mediana de 17,2 meses no braço tislelizumabe + quimioterapia, em comparação com 12,6 meses no braço placebo + quimioterapia. O estudo também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP em pacientes com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5%.

A RR estratificada foi de 0,67 (IC 95%: 0,55 a 0,83; valor-p unilateral < 0,0001), com uma SLP mediana de 7,2 meses para tislelizumabe + quimioterapia em comparação com 5,9 meses para placebo + quimioterapia.

Na análise final pré-especificada, BGB-A317-305 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa para todos os pacientes randomizados. A RR estratificada foi de 0,80 (IC 95%: 0,70 a 0,92; valor-p unilateral de 0,0011), com uma SG mediana de 15,0 meses no braço tislelizumabe + quimioterapia, em comparação com 12,9 meses no braço placebo + quimioterapia. Os resultados atualizados da SG nos pacientes com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% foram consistentes com os resultados da análise primária.

Os resultados finais da análise de eficácia de pacientes com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% são apresentados na Tabela 4, Figura 6.

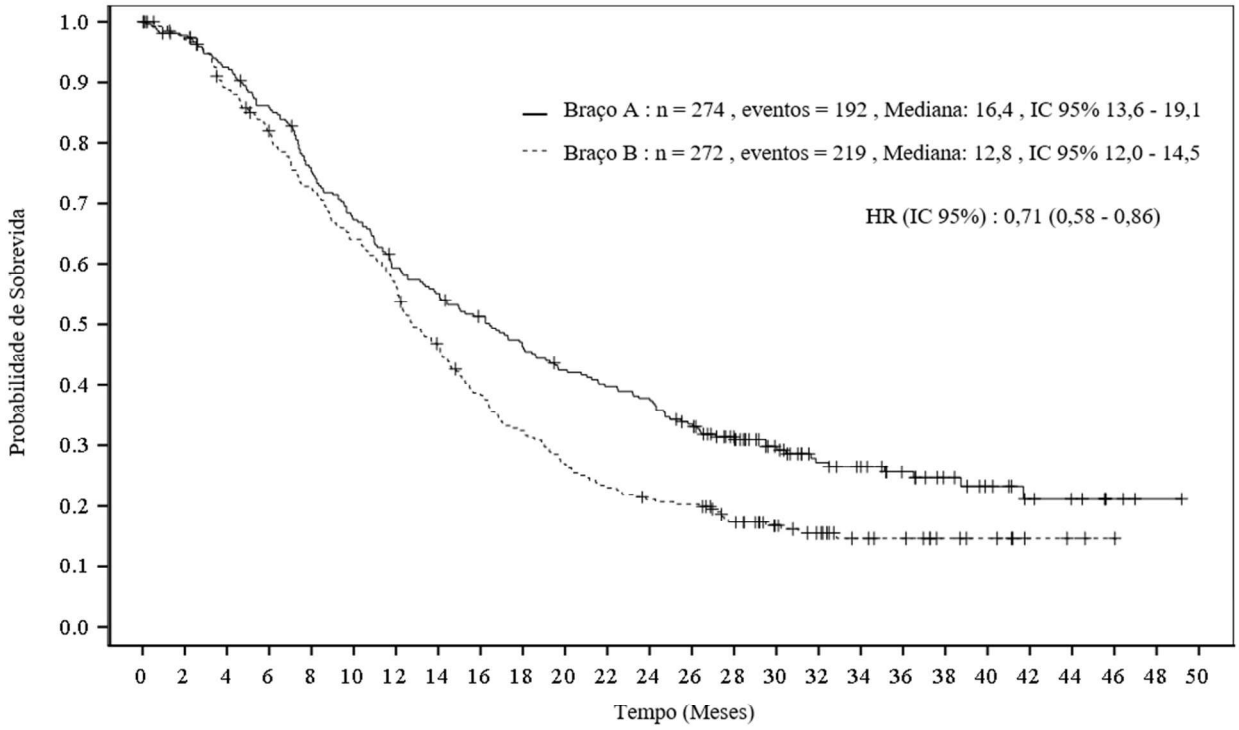
**Tabela 4: Resultados de eficácia em pacientes no BGB -A317-305 com pontuação TAP de PD-L1 ≥ 5% (análise final)**

| | **Tislelizumabe + quimioterapia (N = 274)** | **Placebo + quimioterapia (N = 272)** |
|---|---|---|
| | **Pacientes com PD-L1 pontuação ≥ 5%** | |
| Mediana do estudo de acompanhamento (meses)[a] | 32,5 | 32,2 |
| **SG** | | |
| Mortes, n (%) | 192 (70,1) | 219 (80,5) |
| Mediana[b] (meses) (95% IC) | 16,4 (13,6; 19,1) | 12,8 (12,0; 14,5) |
| Razão de risco[c] (95% IC) | 0,71 (0,58; 0,86) | |
| p-valor[c,d] | 0,0003[e] | |
| **SLP** | | |
| Progressão da doença ou morte, n (%) | 189 (69,0) | 216 (79,4) |
| Mediana[b] (meses) (95% IC) | 7,2 (5,8; 8,4) | 5,9 (5,6; 7,0) |
| Razão de risco[c] (95% IC) | 0,68 (0,56; 0,83) | |
| **TRO** (%) (95% IC) | 51,5 (45,4; 57,5) | 42,6 (36,7; 48,8) |

SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva.
[a] O tempo mediano de acompanhamento foi estimado pelo método de Kaplan-Meier reverso.

[b] As medianas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier com ICs de 95% estimados pelo método de Brookmeyer e Crowley.
[c] Estratificado por regiões (leste da Ásia versus EUA, Europa) e metástase peritoneal.
[d] Valor de p unilateral do teste de log-rank estratificado.
[e] Valor de p nominal.

**Figura 6: Gráfico de Kaplan-Meier da SG no BGB-A317-305 em pacientes com pontuação TAP PD-L1 ⩾ 5% (análise final)**




Número de Pacientes em Risco

| Tempo: | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Braço A | 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 |
| Braço B | 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 = Tislelizumabe + Quimioterapia, P+C = Placebo + Quimioterapia

Tanto o modelo de regressão log-rank quanto de Cox foram estratificados por regiões (leste da Ásia versus EUA, Europa) e presença de metástase peritoneal.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

**Mecanismo de Ação**

O tislelizumabe é um anticorpo monoclonal variante de imunoglobulina G4 (IgG4) humanizado contra PD-1, ligando-se ao domínio extracelular de PD-1 humano. 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*.

### 3.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tislelizumabe foi avaliada para **TEVIMBRA®** 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 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 equilibrio é de 6,42 L, o que é típico de anticorpos monoclonais com distribuição limitada

**Metabolismo**

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%.

**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.

**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) ≥ 30 ml/min), insuficiência hepática leve a moderada (bilirrubina total ≤ 3 vezes limite superior (LSN) e qualquer AST) e carga tumoral.

**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) e pacientes com função renal normal (CLCr ≥90 ml/min, n=1223). Insuficiência renal leve e moderada não teve efeito na exposição de tislelizumabe (ver item “Posologia e Modo de Usar”). Com base no número limitado de pacientes com insuficiência renal grave (n = 5), o efeito da insuficiência renal grave sobre a farmacocinética do tislelizumabe não é conclusivo.

**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 ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina >1,0 a 1,5 × LSN e qualquer AST, n=396), insuficiência hepática moderada (bilirrubina >1,5 a 3 × LSN e qualquer AST, n=12) ou insuficiência hepática grave

(bilirrubina >3 × LSN e qualquer AST, n = 2), em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina ≤LSN e AST ≤LSN, n=2.182). Com base no número limitado de pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina >3 × LSN e qualquer AST, n=2) o efeito da insuficiência hepática grave na farmacocinética de tislelizumabe é desconhecido.

### 3.4 Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo toxicológico de dose repetida em macacos cinomolgos, após infusão intravenosa de 3, 10 ou 30 ou 60 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 até 30 mg/kg Q2W, o que corresponde a 4 a 7 vezes a exposição humana do que a observada na dose clínica de 200 mg.

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

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

### Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser registados de forma clara.

### Avaliação do status PD-L1

Ao avaliar o status PD-L1 do tumor, é importante que seja escolhida uma metodologia bem validada para minimizar determinações falso-negativas ou falso-positivas.

### 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 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.

Em caso de suspeita 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. Com base em dados limitados de estudos clínicos, a administração de outros imunossupressores sistêmicos pode ser considerada em pacientes cujas reações adversas imunomediadas não sejam controladas com o uso de corticosteroides. Após melhora para Grau ≤ 1, a redução gradual dos corticosteroides deve ser iniciada e continuada por pelo menos 1 mês (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações adversas”).

### 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 as

etiologias infecciosas ou relacionadas à doença devem ser excluídas.

Os pacientes com pneumonite relacionada ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento conforme recomendadas na Tabela 5 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

**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 conforme recomendadas na Tabela 5 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

**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. Dependendo da gravidade das reações adversas cutâneas, o tislelizumabe deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme recomendado na Tabela 5 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

Casos de reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo eritema multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), algumas com desfecho fatal foram relatados em pacientes recebendo tislelizumabe (consulte o item “Reações Adversas”). 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, o tislelizumabe deve ser suspenso e o paciente deve ser encaminhado para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Se SCARs, forem confirmados, o tislelizumabe deve ser descontinuado permanentemente (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

**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 excluídas.

Os pacientes com colite relacionada ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento conforme recomendadas na Tabela 5 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico**

Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico, incluindo distúrbios da tireoide, insuficiência adrenal, hipofisite e diabetes mellitus tipo 1, foram relatadas com tislelizumabe, o que pode exigir tratamento de suporte, dependendo do distúrbio endócrino específico. A terapia de reposição hormonal (TRH) de longo prazo pode ser necessária em casos de endocrinopatias imunomediadas.

Os pacientes com endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento recomendadas na Tabela 5 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

**Distúrbios da tireoide**

Distúrbios da tireoide, incluindo hipertireoidismo, hipotireoidismo e tireoidite, foram relatados em pacientes tratados com tislelizumabe. 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 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**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 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**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 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**Diabetes mellitus tipo 1**

Diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, foi relatado em pacientes tratados com tislelizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto à hiperglicemia e outros sinais e sintomas de diabetes. Insulina deve ser administrada para diabetes tipo 1. Em pacientes com hiperglicemia grave ou cetoacidose (Grau $\geq 3$), o tislelizumabe deve ser suspenso e o tratamento anti-hiperglicêmico deve ser administrado. O tratamento com tislelizumabe pode ser retomado quando o controle metabólico for alcançado.

**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 conforme recomendadas na Tabela 5 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**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, cistite não infecciosa, trombocitopenia imune, encefalite, miastenia gravis, Síndrome de Sjögren e Síndrome de Guillain-Barré (consulte "Reações Adversas").

Os pacientes com outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico devem ser tratados de acordo com as modificações de tratamento conforme recomendadas na Tabela 5 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**Linfoistiocitose hemofagocítica**

A linfoistiocitose hemofagocítica (LH) foi relatada em pacientes que receberam tislelizumabe (consulte "Reações Adversas"). A LH é uma síndrome potencialmente fatal caracterizada por febre, erupção cutânea, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e citopenias. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas clínicos de LH. Em caso de suspeita de LH, o tratamento com tislelizumabe deve ser interrompido para investigação diagnóstica e deve ser iniciado o tratamento para LH. Se a LH for confirmada, a administração de tislelizumabe deve ser descontinuada.

**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 ou mais) foram relatadas em pacientes recebendo tislelizumabe. Casos de anafilaxia, incluindo reação anafilática e choque anafilático, foram relatados no cenário pós-comercialização. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de reações infusionais.

As reações infusionais devem ser tratadas conforme recomendado na Tabela 5 (consulte o item "Posologia e Modo de Usar").

**Pacientes excluídos dos estudos clínicos**

Pacientes com qualquer uma das seguintes condições foram excluídos dos estudos clínicos: status de desempenho ECOG basal maior ou igual a 2; metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas; doença autoimune ativa ou histórico de doença autoimune que pode recidivar; qualquer condição que requeira tratamento sistêmico com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) ou outros imunossupressores nos 14 dias anteriores ao tratamento do estudo; HIV ativo ou não tratado; portadores de hepatite B ou hepatite C não tratados; histórico de doença pulmonar intersticial; administração de vacina viva nos 14 dias anteriores ao tratamento do estudo; infecção que requeira terapia sistêmica nos 14 dias anteriores antes do tratamento do estudo; histórico de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal. Na ausência de dados, o tislelizumabe deve ser usado com cautela nessas populações, após análise criteriosa do potencial benefício/risco individual.

**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.

**Este medicamento contém 1,6 mg de sódio/ml, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**Fertilidade, Gravidez e Lactação**

**Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção**

O tislelizumabe não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com tislelizumabe.

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumabe.

**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.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com tislelizumabe. No entanto, em modelos murinos de gestação, 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. As mulheres devem ser avisadas sobre o risco potencial para o feto.

O tislelizumabe não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se o estado clínico da mulher exigir tratamento com 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.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**Categoria C de Risco na Gravidez**

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

**Lactação**

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 TEVIMBRA® , as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de TEVIMBRA® .

**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 administradas), não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos.

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

TEVIMBRA tem uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em alguns pacientes, foi relatada fadiga após a administração de TEVIMBRA (ver item “Reações adversas”).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

TEVIMBRA® 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 imunossupressores no início do estudo, antes de iniciar tislelizumabe, exceto para baixas 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 de TEVIMBRA® . Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após o início do tratamento com tislelizumabe para tratar reações adversas relacionadas ao sistema imunológico (consulte o item “Advertências e Precauções”). Corticosteroides também podem ser usados como pré-medicação quando o tislelizumabe é usado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para aliviar reações adversas relacionadas à quimioterapia.

## 7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C - 8°C).

Não congele.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

**7.1 Prazo de validade**

**Frasco fechado**

3 anos

**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 solução para infusão**

TEVIMBRA® não contém conservantes. A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada por 24 horas, entre 2°C e 8°C. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais do que 20 horas, tempo necessário para retornar à temperatura ambiente (25°C ou menos) e tempo para concluir a infusão em até 4 horas.

Do ponto de vista microbiológico, uma vez diluído, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação em uso são de responsabilidade do usuário. A solução diluída não deve ser congelada.

**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 com experiência no uso de terapia contra o câncer.

Teste de PD-L1

Se especificado na indicação, a seleção de pacientes para tratamento com TEVIMBRA® com base na expressão tumoral de PD-L1 deve ser avaliada por um dispositivo *in vitro* (DIV) validado e com a finalidade pretendida correspondente.

### 8.1 Posologia

**TEVIMBRA® em monoterapia**

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

**TEVIMBRA® em terapia combinada**

A dose recomendada de TEVIMBRA® é de 200 mg, administrada como infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas, em combinação com quimioterapia.

Quando TEVIMBRA® for usado em combinação, consulte as informações completas de prescrição da terapia combinada.

Quando TEVIMBRA® e quimioterapia forem administrados no mesmo dia, TEVIMBRA® deve ser administrado antes da quimioterapia. A bula do medicamento quimioterápico deve ser consultado para dosagem, bem como para recomendações sobre o uso de corticosteroides como pré-medicação para a

prevenção de reações adversas relacionadas à quimioterapia.

**Duração do tratamento**

Os pacientes devem ser tratados com TEVIMBRA® até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**Atraso de dose ou descontinuação**

Não são recomendadas reduções de dose de TEVIMBRA® como monoterapia ou terapia combinada. TEVIMBRA® deve ser suspenso ou descontinuado com base na segurança e tolerabilidade com descrito na Tabela 5.

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

**Tabela 5 Modificações de tratamento recomendadas para TEVIMBRA®**

| **Reação adversa ao medicamento relacionada ao sistema imunológico** | **Gravidade[1]** | **Modificação do tratamento com TEVIMBRA®** |
|---|---|---|
| Pneumonite | Grau 2 | Suspender [2,3] |
| | Grau 2 recorrente; grau 3 ou 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Hepatite | ALT ou AST >3 a 8 x LSN ou bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN | Suspender [2] |
| | ALT ou AST >8 x LSN ou bilirrubina total >3 x LSN | Descontinuar permanentemente |
| Erupção cutânea | Grau 3 | Suspender [2,3] |
| | Grau 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Reações adversas cutâneas graves (SCARs) | SCARs suspeitas, incluindo SSJ ou NET | Suspender [2,3]<br>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[3] |
| Colite | Grau 2 ou 3 | Suspender[2,3] |
| | Grau 3 recorrente; grau 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Miosite/Rabdomiólise | Grau 2 ou 3 | Suspender[2,3] |
| | Grau 3 recorrente; grau 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Hipotireoidismo | Grau 2, 3 ou 4 | O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento. |
| Hipertireoidismo | Grau 3 ou 4 | Suspender [2]<br>Para grau 3 ou 4 que melhorou para grau ≤2 e é |

| | | |
|---|---|---|
| | | controlado com TRH, se indicado, a continuação de TEVIMBRA® pode ser considerada após a redução gradual do corticosteroide. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado. |
| Insuficiência adrenal | Grau 2 | Considere suspender o tratamento até o controle pela TRH |
| | Grau 3 ou 4 | Suspender [2]<br>Para grau 3 ou 4 que melhorou para grau ≤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[3]. |
| Hipofisite | Grau 2 | Considere suspender o tratamento até o controle pela TRH |
| | Grau 3 ou 4 | Suspender [2]<br>Para grau 3 ou 4 que melhorou para grau ≤2 e é controlado com TRH, se indicado, a continuação de TEVIMBRA® pode ser considerada após a redução gradual do corticosteroide. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado[3]. |
| Diabetes mellitus tipo 1 | Diabetes mellitus tipo 1 associado a hiperglicemia de grau ≥3 (glicose >250 mg/dl ou >13,9 mmol/l) ou associado a cetoacidose | Suspender [2]<br>Para grau 3 ou 4 que melhorou para grau ≤2, com terapia com insulina, se indicado, a continuação de TEVIMBRA® pode ser considerada quando o controle metabólico for alcançado. Caso contrário, o tratamento deve ser descontinuado. |
| Nefrite com disfunção renal | Grau 2 (creatinina >1,5 a 3 x linha de base ou >1,5 a 3 x LSN) | Suspender [2,3] |

| | | |
|---|---|---|
| | | |
| | Grau 3 (creatinina >3 x linha de base ou >3 a 6 x LSN) ou grau 4 (creatinina >6 x LSN) | Descontinuar permanentemente[3] |
| Miocardite | Grau 2, 3 ou 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Toxicidades neurológicas | Grau 2 | Suspender [2,3] |
| | Grau 3 ou 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Pancreatite | Pancreatite grau 3 ou amilase sérica grau 3 ou 4 ou aumento dos níveis de lipase (>2 x LSN) | Suspender [2,3] |
| | Grau 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico | Grau 3 | Suspender [2,3] |
| | Grau 3 recorrente; grau 4 | Descontinuar permanentemente[3] |
| **Outras reações adversas ao medicamento** | | |
| 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<br>Retomar a infusão se resolvido ou diminuído para grau 1, e diminuir a taxa de infusão em 50%. |
| | 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.

[1] 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).

[2] 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 ≤10 mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos corticosteroides.

[3]Recomenda-se uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução gradual para ≤ 10 mg/dia (ou equivalente) ao longo de pelo menos 1 mês, exceto para pneumonite, em que a dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia é recomendada.

**População especial**

**Uso em crianças**

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

**Uso em idosos**

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

**Pacientes com insuficiência renal**

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**

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”).

**8.2 Método de administração**

TEVIMBRA® é apenas para uso em infusão intravenosa. A solução diluída deve ser administrada por infusão, e não por injeção intravenosa de pressão ou injeção única em bolus. Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração..

A primeira infusão de 200 mg de TEVIMBRA® deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerada, as infusões subsequentes podem ser administradas durante um período de 30 minutos. A infusão deve ser administrada por via intravenosa, contendo um filtro em linha ou adicional estéril, apirogênico e com baixa ligação proteica, de 0,2 ou 0,22 mícron.

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

**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 de TEVIMBRA® são apenas para uso único. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

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.
2. Retire os frascos da geladeira, tomando cuidado para não os agitar.
3. Inspecione 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.
4. Inverta os frascos suavemente, sem agitar. Retire o volume necessário do(s) frasco(s) 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 2 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 mícron ou 0,22 mícron em linha ou filtro adicional, com uma área de superfície de

aproximadamente 10 cm².

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°C 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. A linha intravenosa deve ser lavada ao final da infusão.
8. Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.
9. Os frascos de TEVIMBRA® são de uso único.

**Descarte**

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 baseia-se em dados agrupados de 1534 pacientes com múltiplos tipos de tumores que receberam 200 mg de tislelizumabe a cada 3 semanas. As reações adversas mais comuns foram anemia (29,8%), fadiga (23,9%) e aumento da aspartato aminotransferase (21,3%). As reações adversas Grau 3/4 mais comuns foram anemia (5,1%), pneumonia (4,4%), hiponatremia (2,9%), aumento da aspartato aminotransferase (2,6%), hipertensão (2,3%), aumento da bilirrubina sanguínea (2,1%), pneumonite (2,0%) e fadiga (2,0%). 1,1% dos pacientes apresentaram reações adversas que levaram ao óbito. As reações adversas que levaram ao óbito foram pneumonia (0,72%), hepatite (0,07%), função hepática anormal (0,07%), pneumonite (0,07%), dispneia (0,07%), diminuição do apetite (0,07%) e diminuição da contagem de plaquetas (0,07%). Entre os 1534 pacientes, 40,8% foram expostos ao tislelizumabe por 6 meses ou mais, e 24,0% foram expostos por 12 meses ou mais..

**Tislelizumabe como terapia de combinação**

A segurança de tislelizumabe administrado em combinação com quimioterapia é baseada em dados de 1319 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica G/JGE, CCEE ou CPNPC. As reações adversas mais comuns foram neutropenia (65,6%), anemia (63,6%), trombocitopenia (48,8%), náusea (44,0%), fadiga (43,1%), diminuição do apetite (41,8%), aumento da aspartato aminotransferase (31,7%), aumento da alanina aminotransferase (30,4%), diarreia (22,7%) e erupção cutânea (20,8%). As reações adversas Grau 3/4 mais comuns foram neutropenia (38,4%), trombocitopenia (13,3%), anemia (13,3%), fadiga (5,0%), hipocalemia (4,4%), hiponatremia (3,9%), pneumonia (3,8%), diminuição do apetite (3,3%), erupção cutânea (2,6%), linfopenia (2,5%), aumento da alanina aminotransferase (2,4%), aumento da aspartato aminotransferase (2,4%), diarreia (2,4%),

pneumonite (2,0%) e hepatite (2,0%). 1,1% dos pacientes apresentaram reações adversas que levaram ao óbito. As reações adversas que levaram ao óbito foram pneumonia (0,5%), pneumonite (0,2%), dispneia (0,2%), miocardite (0,2%), colite (0,1%), hipocalemia (0,1%) e miosite (0,1%). Entre os 1319 pacientes, 57,1% foram expostos ao tislelizumabe por 6 meses ou mais, e 29,7% foram expostos por mais de 12 meses ou mais.

### 9.2 Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com TEVIMBRA® em monoterapia (N = 1534) e em combinação com quimioterapia (N = 1319) são apresentadas na Tabela X. As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é definida como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 7 Reações adversas com TEVIMBRA® como monoterapia (N = 1534) e em combinação com quimioterapia (N = 1319)**

| | **TEVIMBRA® como monoterapia N = 1534** | **TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia N = 1319** |
|---|---|---|
| **Reações adversas** | **Categoria de frequência (todos os graus)** | **Categoria de frequência (todos os graus)** |
| **Infecções e infestações** | | |
| Pneumonia[1] | Muito Comum* | Muito Comum* |
| **Distúrbios do sangue e do sistema linfático** | | |
| Anemia[2] | Muito comum | Muito comum |
| Trombocitopenia[3] | Comum* | Muito comum |
| Neutropenia[4] | Comum | Muito comum |
| Linfopenia[5] | Comum | Muito comum |
| Linfoistiocitose hemofagocítica | Desconhecida | Rara |
| **Distúrbios do sistema imunológico** | | |
| Síndrome de Sjögren | - | Incomum |
| **Distúrbios endócrinos** | | |
| Hipotireoidismo[6] | Muito comum | Muito comum |
| Hipetireoidismo[7] | Comum | Comum |
| Tireoidite[8] | Comum | Incomum |
| Insuficiência adrenal[9] | Incomum | Incomum |
| Hipofisite[10] | Rara | Incomum |
| **Distúrbios do metabolismo e da nutrição** | | |
| Hiperglicemia[11] | Comum | Comum |
| Hiponatremia[12] | Comum | Muito comum |
| Hipocalemia[13] | Comum | Muito comum* |

| | | |
|---|---|---|
| Diabetes mellitus[14] | Incomum | Comum |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | |
| Encefalite[15] | - | Rara |
| Síndrome de Guillain-Barré | - | Rara |
| Miastenia grave | - | Rara |
| **Distúrbios oculares** | | |
| Uveíte[16] | Incomum | Incomum |
| **Distúrbios cardíacos** | | |
| Miocardite[17] | Incomum | Comum* |
| Pericardite | Rara | Rara |
| **Distúrbios vasculares** | | |
| Hipertensão[18] | Comum | Comum |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais** | | |
| Tosse | Muito comum | Muito comum |
| Dispneia | Comum* | Comum* |
| Pneumonite[19] | Comum* | Comum* |
| **Distúrbios gastrointestinais** | | |
| Náusea | Muito comum | Muito comum |
| Diarreia[20] | Comum | Muito comum |
| Estomatite[21] | Comum | Muito comum |
| Pancreatite[22] | Comum | Comum |
| Colite[23] | Incomum | Comum* |
| Doença celíaca | Rara | - |
| **Distúrbios hepatobiliares** | | |
| Hepatite[24] | Comum* | Comum |
| **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo** | | |
| Erupção cutânea[25] | Muito comum | Muito comum |
| Prurido | Muito comum | Comum |
| Vitiligo[26] | Incomum | Incomum |
| Reações cutâneas graves[27] | Incomum | Rara |
| Síndrome de Stevens-Johnson[28] | Desconhecida | Desconhecida |
| Necrólise epidérmica tóxica[28] | Desconhecida* | Desconhecida* |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo** | | |
| Artralgia | Comum | Comum |
| Mialgia | Comum | Comum |
| Miosite[29] | Incomum | Incomum* |
| Artrite[30] | Incomum | Comum |
| **Distúrbios renais e urinários** | | |
| Nefrite[31] | Incomum | Incomum |
| Cistite não infecciosa[32] | Rara | - |

| | | |
|---|---|---|
| **Distúrbios gerais e condições no local de administração** | | |
| Fadiga[33] | Muito comum | Muito comum |
| Pirexia[34] | Muito comum | Muito comum |
| Diminuição do apetite | Muito comum* | Muito comum |
| **Investigações** | | |
| Aumento da aspartato aminotransferase | Muito comum | Muito comum |
| Aumento da alanina aminotransferase | Muito comum | Muito comum |
| Aumento da bilirrubina sanguínea aumentada[35] | Muito comum | Muito comum |
| Aumento da fosfatase alcalina sanguínea | Comum | Comum |
| Aumento da creatinina sanguínea | Comum | Comum |
| **Lesões, intoxicação e complicações do procedimento** | | |
| Reação relacionada à infusão[36] | Comum | Comum |

[1] Pneumonia incluiu os termos preferidos (TPs) de pneumonia, infecção do trato respiratório inferior, infecção bacteriana do trato respiratório inferior, pneumonia bacteriana, pneumonia fúngica, pneumonia estafilocócica, pneumonia viral e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

[2] Anemia inclui os TPs de anemia e diminuição da hemoglobina.

[3] Trombocitopenia inclui os TPs de trombocitopenia, trombocitopenia imune e diminuição da contagem de plaquetas.

[4] Neutropenia inclui os TPs de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

[5] Linfopenia inclui os TPs de linfopenia, diminuição da contagem de linfócitos e diminuição do percentual de linfócitos.

[6] Hipotireoidismo inclui os TPs de hipotireoidismo, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, diminuição da tri-iodotironina, hipotireoidismo primário, hipotireoidismo central e diminuição da tiroxina.

[7] Hipertireoidismo inclui os TPs de hipertireoidismo, diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue, aumento da tri-iodotironina livre, aumento da tiroxina livre, aumento da tiroxina e aumento da tri-iodotironina.

[8] Tireoidite inclui os TPs de tireoidite, tireoidite autoimune e tireoidite subaguda.

[9] Insuficiência adrenal inclui os TPs de insuficiência adrenal, deficiência de glicocorticoide, insuficiência adrenal imunomediada e insuficiência adrenocortical secundária.

[10] Hipofisite inclui os TPs de hipofisite e hipopituitarismo.

[11] Hiperglicemia inclui os TPs de hiperglicemia e aumento da glicemia.

[12] Hiponatremia inclui os TPs de hiponatremia e diminuição do sódio sanguíneo.

[13] Hipocalemia inclui os TPs de hipocalemia e diminuição do potássio sanguíneo.

[14] Diabetes mellitus inclui os TPs de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética e diabetes autoimune latente em adultos.

[15] Encefalite inclui o TP de encefalite imunomediada.

[16] Uveíte inclui os TPs de uveíte, irite, coriorretinite e iridociclite.

[17] Miocardite inclui os TPs de miocardite, miocardite imunomediada e miocardite autoimune.

[18] Hipertensão inclui os TPs de hipertensão, aumento da pressão arterial e hipertensão essencial.

[19] Pneumonite inclui os TPs de pneumonite, doença pulmonar imunomediada, doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização.

[20] Diarreia inclui os TPs de diarreia e evacuações frequentes.

[21] Estomatite inclui os TPs de estomatite, ulceração bucal, úlcera aftosa e erosão da mucosa oral.

[22] Pancreatite inclui os TPs de pancreatite, aumento da amilase, aumento da lipase e pancreatite aguda.

[23] Colite inclui os TPs de colite e enterocolite imunomediada.

[24] Hepatite inclui os TPs de hepatite, função hepática anormal, hepatite imunomediada e lesão hepática, lesão hepática induzida por medicamentos, hepatotoxicidade e hepatite autoimune.

[25] Erupção cutânea inclui os TPs de erupção cutânea, erupção cutânea 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, ceratose liquenoide, dermatite das mãos, dermatite imunomediada, erupção cutânea folicular, dermatose neutrofílica febril aguda, eritema nodoso e penfigoide.

[26] Vitiligo inclui os TPs de vitiligo, hipopigmentação da pele, despigmentação da pele e leucodermia.

[27] Reação cutânea grave inclui o TP de eritema multiforme.

[28] Experiência pós-comercialização.

[29] Miosite inclui os TPs de miosite, rabdomiólise e miosite imunomediada.

[30] Artrite inclui os TPs de artrite e artrite imunomediada e poliartrite.

[31] Nefrite inclui os TPs de nefrite, glomeruloesclerose segmentar focal e nefrite imunomediada e nefrite tubulointersticial.

[32] Cistite não infecciosa inclui PTs de cistite não infecciosa e cistite imuno-mediada. Casos de cistite imuno-mediada foram relatados no período pós-comercialização.

[33] Fadiga inclui os TPs de fadiga, astenia, mal-estar e letargia.

[34] Pirexia inclui os TPs de pirexia e aumento da temperatura corporal.

[35] Aumento da bilirrubina sanguínea inclui os TPs de aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina sanguínea não conjugada e hiperbilirrubinemia.

[36] Reação relacionada à infusão inclui os TPs de reação relacionada à infusão e erupção cutânea, calafrios, rinite alérgica, urticária, hipersensibilidade medicamentosa, hipersensibilidade tipo I, edema laríngeo, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, edema labial, inchaço labial, inchaço bucal, inchaço facial, edema da língua, reação anafilática, edema da córnea, dermatite alérgica, erupção medicamentosa, edema facial, inchaço gengival e prurido alérgico relacionados à infusão. Casos de anafilaxia, incluindo reação anafilática e choque anafilático, foram relatados no contexto pós-comercialização.

*incluindo resultados fatais.

## 9.3 Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações sobre reações adversas mediamentosas significativas ao tislelizumabe como monoterapia em estudos clínicos. Detalhes sobre as reações adversas significativas ao tislelizumabe quando administrado em combinação com quimioterapia são apresentados caso diferenças clinicamente relevantes tenham sido observadas em comparação com a monoterapia com tislelizumabe.

**Pneumonite imunomediada**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a pneumonite imunomediada ocorreu em 5,4% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (1,3%), Grau 2 (2,2%), Grau 3 (1,6%), Grau 4 (0,3%) e Grau 5 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 3,3 meses (intervalo: 1,0 dia a 26,2 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 6,1 meses (intervalo: 1,0+ dia a 33,9+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise 14. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 2,0% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 1,98% dos pacientes. A pneumonite foi resolvida em 48,2% dos pacientes.

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a pneumonite ocorreu com mais frequência em pacientes com histórico de radiação torácica anterior (7,8%) do que em pacientes que não receberam radiação torácica anterior (3,8%).

Pneumonite ocorreu em 9,1% dos pacientes com CPNPC tratados com tislelizumabe em combinação com quimioterapia. Em pacientes com CPNPC tratados com tislelizumabe em monoterapia, a pneumonite ocorreu em 6,0% dos pacientes.

**Hepatite imunomediada**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a hepatite imunomediada ocorreu em 1,1%

dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,1%), Grau 2 (0,2%), Grau 3 (0,5%), Grau 4 (0,3%) e Grau 5 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 22,0 dias (intervalo: 4,0 dias a 2,7 meses), e a duração mediana do início até a resolução foi de 1,9 meses (intervalo: 6,0 dias a 6,6 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,6% dos pacientes devido à hepatite imunomediada. A hepatite foi resolvida em 64,7% dos pacientes.

**Reações adversas cutâneas imunomediadas**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, reações adversas cutâneas imunomediadas ocorreram em 13,4% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (9,0%), Grau 2 (3,7%), Grau 3 (0,7%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,6 meses (intervalo: 1,0 dia a 25,8 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 1,7 meses (intervalo: 1,0 dia a 35,4+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes, e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,8% dos pacientes. As reações adversas cutâneas foram resolvidas em 68,9% dos pacientes.

Casos de SSJ e NET foram relatados na experiência pós-comercialização, alguns com resultado fatal.

**Colite imunomediada**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a colite imunomediada ocorreu em 0,5% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,1%), Grau 2 (0,3%) e Grau 3 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 10,1 meses (intervalo: 12,0 dias a 28,2 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 27,0 dias (intervalo: 2,0 dias a 6,5 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,2% dos pacientes. A colite foi resolvida em 87,5% dos pacientes.

**Miosite/rabdomiólise imunomediada**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a miosite/rabdomiólise imunomediada ocorreu em 0,9% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,2%), Grau 2 (0,3%) e Grau 3 (0,3%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,5 meses (intervalo: 15,0 dias a 11,7 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 1,2 meses (intervalo: 5,0 dias a 5,2 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,3% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,5% dos pacientes. A miosite/rabdomiólise foi resolvida em 71,4% dos pacientes.

**Distúrbios da tireoide**

***Endocrinopatias imunomediadas***

***Distúrbios da tireoide***

Hipotireoidismo:

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o hipotireoidismo ocorreu em 14,3% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (6,6%), Grau 2 (7,6%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 3,5 meses (intervalo: 1,0 dia a 29,0 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 12,5 meses (intervalo: 1,0+ dia a 37,3+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,5% dos pacientes. O hipotireoidismo foi resolvido em 33,6% dos pacientes.

Hipertireoidismo:

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o hipertireoidismo ocorreu em 5,0% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (4,4%) e Grau 2 (0,6%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 2,1 meses (intervalo: 6,0 dias a 25,6 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 1,4 meses (intervalo: 5,0 dias a 29,0+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,1% dos pacientes. O hipertireoidismo foi resolvido em 76,3% dos pacientes.

Tireoidite:

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a tireoidite ocorreu em 1,2% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,6%) e Grau 2 (0,6%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 2,1 meses (intervalo: 20,0 dias a 20,7 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 4,9 meses (intervalo: 20,0 dias a 26,1+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,1% dos pacientes. A tireoidite foi resolvida em 50,0% dos pacientes.

**Insuficiência adrenal**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a insuficiência adrenal ocorreu em 0,4% dos pacientes, incluindo eventos Grau 2 (0,2%), Grau 3 (0,1%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 7,9 meses (intervalo: 1,3 a 16,9 meses). A duração mediana do início à resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 1,0 mês a 18,2+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,3% dos pacientes. A insuficiência adrenal foi resolvida em 33,3% dos pacientes.

**Hipofisite**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a hipofisite (Grau 2) ocorreu em 0,2% dos pacientes.

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 8,3 meses (intervalo: 22,0 dias a 9,0 meses). A duração mediana do início à resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 13,0+ meses a 23,3+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe não foi interrompido nem descontinuado permanentemente em nenhum paciente. A hipofisite não se resolveu em nenhum paciente.

**Diabetes mellitus tipo 1**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o diabetes mellitus tipo 1 ocorreu em 0,9% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,1%), Grau 2 (0,5%) e Grau 3 (0,3%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 5,3 meses (intervalo: 8,0 dias a 33,2 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 3,3 meses (intervalo: 5,0 dias a 30,1+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. 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 28,6% dos pacientes.

**Nefrite imunomediada e disfunção renal**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, nefrite imunomediada e disfunção renal ocorreram em 5 (0,2%) de 2.390 pacientes, incluindo eventos Grau 1 (1 paciente, 0,04%), Grau 2 (3 pacientes, 0,1%) e Grau 3 (1 paciente, 0,04%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 2,1 meses (intervalo: 15 dias a 34,5 meses). A duração mediana do evento não foi alcançada (intervalo: 9 dias a 16,2+ meses). + denota uma

observação censurada. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 1 (0,04%) paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 3 (0,1%) pacientes.

Três (60%) de 5 pacientes receberam corticosteroides sistêmicos com uma dose inicial mediana de 90 mg/dia (intervalo: 80 a 100 mg/dia). A duração mediana da administração não foi alcançada (intervalo: 1,7+ meses a 16+ meses). + denota uma observação censurada. Todos os três pacientes receberam corticosteroides sistêmicos em altas doses (definidos como uma dose ≥ 40 mg/dia de prednisona ou equivalente). Um (20%) dos 5 pacientes recebeu tratamento imunossupressor. Nefrite imunomediada e disfunção renal foram resolvidas em dois (40%) dos 5 pacientes. A duração de todos os eventos resolvidos foi de 9 dias.

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, nefrite imunomediada e disfunção renal ocorreram em 0,3% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,1%), Grau 2 (0,1%) e Grau 3 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,5 meses (intervalo: 15,0 dias a 12,1 meses). A duração mediana do início à resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 9,0 dias a 16,2+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,31% dos pacientes. A nefrite imunomediada e a disfunção renal foram resolvidas em 50,0% dos pacientes.

**Miocardite imunomediada**

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a miocardite imunomediada ocorreu em 0,8% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,3%), Grau 2 (0,3%), Grau 3 (0,2%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,6 meses (intervalo: 14,0 dias a 6,1 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 5,1 meses (intervalo: 4,0 dias a 26,4+ meses). + denota uma observação censurada, com eventos em andamento no momento da análise. Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,5% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,4% dos pacientes. A miocardite foi resolvida em 53,8% dos pacientes.

Miocardite ocorreu em 1,2% dos pacientes tratados com tislelizumabe em combinação com quimioterapia, incluindo Grau 5 (0,40,2%).

**Reações relacionadas à infusão**

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, reações relacionadas à infusão ocorreram em 2,9% dos pacientes, incluindo eventos Grau 3 (0,13%). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,07% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,07% dos pacientes.

Casos de anafilaxia, incluindo reação anafilática e choque anafilático, foram relatados no contexto pós-comercialização.

*Anormalidades laboratoriais*

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, a proporção de pacientes que apresentaram um deslocamento em relação ao período basal para uma anormalidade laboratorial Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 0,1% para aumento da hemoglobina, 4,8% para diminuição da hemoglobina, 0,9% para diminuição de leucócitos, 9,7% para diminuição de linfócitos, 0,07% para aumento de linfócitos, 1,9% para diminuição de neutrófilos, 1,2% para diminuição de plaquetas, 2,2% para aumento da alanina aminotransferase, 0,7% para diminuição da albumina, 2,5% para aumento da fosfatase alcalina, 3,4% para aumento da aspartato aminotransferase, 2,3% para aumento da bilirrubina, 2,1% para aumento da creatina quinase, 0,9% para aumento da creatinina, 0,9% para aumento do potássio, 2,5% para diminuição do potássio, 0,1% para aumento do sódio, 6,0% para diminuição do sódio.

Em pacientes tratados com tislelizumabe em combinação com quimioterapia, a proporção de pacientes que apresentaram um deslocamento em relação ao período basal para uma anormalidade laboratorial Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 12,9% para diminuição da hemoglobina, 18,8% para diminuição de leucócitos, 14,8% para diminuição de linfócitos, 0,1% para aumento de linfócitos, 39,8% para

diminuição de neutrófilos, 13,2% para diminuição de plaquetas, 4,4% para aumento da alanina aminotransferase, 0,6% para diminuição da albumina, 0,9% para aumento da fosfatase alcalina, 4,0% para aumento da aspartato aminotransferase, 2,1% para aumento da bilirrubina, 2,1% para aumento da creatina quinase, 2,4% para aumento da creatinina, 0,4% para diminuição da glicose, 1,8% para aumento da glicose, 1,8% para aumento do potássio, 8,6% para diminuição do potássio, 0,4% para aumento do sódio, 11,7% para diminuição do sódio.

**Imunogenicidade**

De 2.686 pacientes avaliáveis quanto aos anticorpos antimedicamento (ADA) tratados na dose recomendada de 200 mg uma vez a cada 3 semanas com tislelizumabe como monoterapia ou em combinação com quimioterapias, 19,5% dos pacientes apresentaram resultado positivo para ADA decorrente do tratamento, e anticorpos neutralizantes (NAbs) foram detectados em 1,0% dos pacientes. A análise farmacocinética populacional mostrou que o status de ADA foi uma covariável estatisticamente significativa na depuração; no entanto, a presença de ADA decorrente do tratamento contra tislelizumabe parece não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética ou eficácia.

Entre os pacientes avaliáveis quanto a ADA que receberam 200 mg uma vez a cada 3 semanas, as seguintes taxas de eventos adversos (EAs) foram observadas para a população positiva para ADA em comparação com a população negativa para ADA, respectivamente: EAs Grau ≥ 3 51,7% vs. 41,2%, eventos adversos graves (EAGs) 37,9% vs. 31,0%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento com tislelizumabe 12,1% vs. 10,7% (para monoterapia); EAs Grau ≥ 3 78,5% vs. 74,5%, EAGs 44,7% vs. 41,5%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento com tislelizumabe 14,4% vs. 13,8% (para terapia combinada).

Pacientes que desenvolveram ADAs decorrentes do tratamento tenderam a apresentar pior saúde global e características da doença no período basal, o que pode confundir a interpretação da análise de segurança. Os dados disponíveis não permitem tirar conclusões definitivas sobre possíveis padrões de reações adversas a medicamento.

**Idosos**

Não foram observadas diferenças gerais na segurança com tislelizumabe em monoterapia ou em combinação com quimioterapia entre pacientes com idade < 65 anos e pacientes com idade entre 65 e 74 anos. Os dados para pacientes com 75 anos ou mais são muito limitados para tirar conclusões.

**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. 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

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

**Importado e Registrado por:**
Beone Medicines Brasil Ltda
Estrada da Lagoinha, 501 – Bloco 1 Lagoa
Vargem Grande Paulista - SP
CNPJ: 30.763.301.0001/38

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

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (11/08/2025)**