

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

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

tislelizumabe.....100 mg

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Carcinoma 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 irresssecável, localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação de positividade da área tumoral (TAP) $\geq 5\%$.

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

Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)

TEVIMBRA®, em combinação com quimioterapia contendo platina como tratamento neoadjuvante e depois continuado como monoterapia como tratamento adjuvante, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP ressecável com alto risco de recorrência (para critérios de seleção, consulte a seção “2. Resultados de Eficácia”).

TEVIMBRA® em combinação com pemetrexede e quimioterapia contendo platina é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPCNP não escamoso cujos tumores tenham expressão de PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais sem mutações EGFR ou ALK positivas e que apresentem:

- CPCNP localmente avançado e que não sejam candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação à base de platina, ou

- CPCNP metastático.

TEVIMBRA® em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPCNP escamoso que apresentem:

- CPCNP localmente avançado e não sejam candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação à base de platina, ou
- CPCNP metastático.

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

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

TEVIMBRA®, em combinação com etoposídeo e quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPPC em estágio extensivo.

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) $\geq 5\%$.

Carcinoma nasofaríngeo (CNF)

TEVIMBRA®, em combinação com gencitabina e cisplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CNF recorrente, não passível de cirurgia curativa ou radioterapia, ou metastático.

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 quimiorradiação 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 fistula 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/m² IV, no dia 1] ou oxaliplatina [130 mg/m² IV, no dia 1]) e uma fluoropirimidina (5-FU [750 a 800 mg/m² IV, nos dias 1 a 5] ou capecitabina [1.000 mg/m² por via oral duas vezes ao dia, nos dias 1 a 14]), ou
- Platina (cisplatina [60 a 80 mg/m² IV, no dia 1 ou 2] ou oxaliplatina [130 mg/m² IV, no dia 1 ou 2]) e paclitaxel (175 mg/m² 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 $\geq 10\%$), subgrupo e qualidade de vida relacionada à saúde (RRQoL).

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 $\geq 5\%$, 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 $\geq 5\%$, 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.

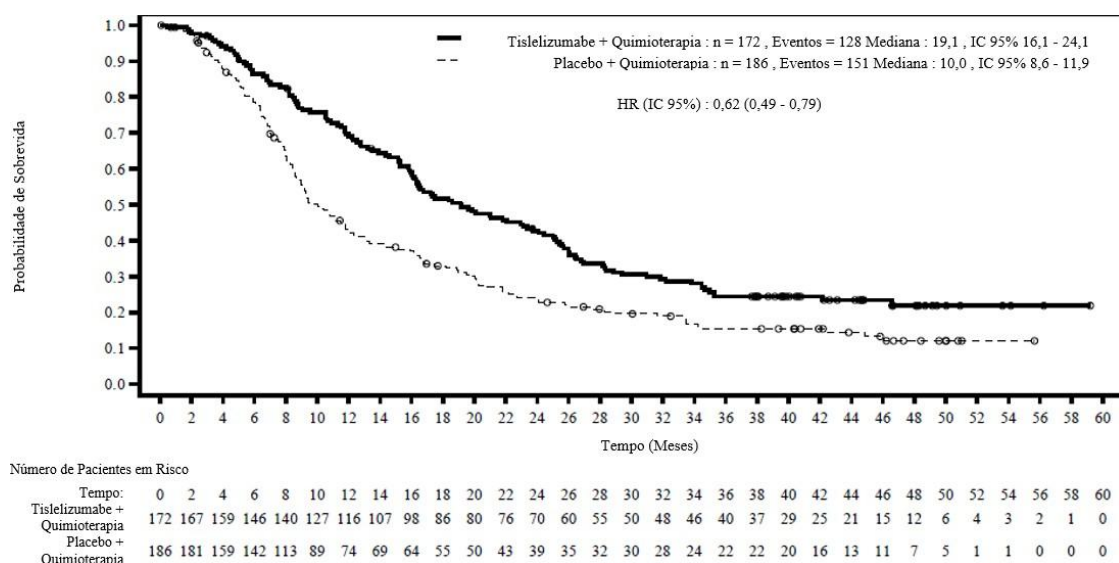
Uma análise atualizada (acompanhamento de até 3 anos; data de corte de dados: 24 de novembro de 2023) mostrou resultados de eficácia consistentes com a análise interina. Os tempos medianos de acompanhamento pela metodologia de Kaplan-Meier reversa foram de 44,2 meses no braço tislelizumabe em combinação 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 $\geq 5\%$, 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 $\geq 5\%$ - acompanhamento de 3 anos (data de corte de dados: 24 de novembro de 2023)

Desfechos	TEVIMBRA® + Quimioterapia (N=172)	Placebo + Quimioterapia (N=186)
Sobrevida Global (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	
Sobrevida Livre de Progressão (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	
Taxa de Resposta Objetiva (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.		
^b Valor-p nominal unilateral de um teste log rank estratificado.		
^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 $\geq 5\%$ com acompanhamento de 3 anos (data de corte de dados: 24 de novembro de 2023)



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 irresssecável, 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 irresssecável 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] $\geq 10\%$), taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida livre de progressão (SLP) e duração da resposta (DdR), conforme avaliado pelo investigador através do RECIST v 1.1.

Um total de 512 pacientes foram recrutados e randomizados para tislelizumabe (n=256) ou ICC (n=256: paclitaxel (n=85), docetaxel (n=53) ou irinotecano (n=118)). Dos 512 pacientes, 142 (27,7%) tiveram escore PD-L1 $\geq 10\%$ 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)
Sobrevida Global (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)
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,70 (0,57, 0,85)	
Valor p ^c	p = 0,0001	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliada pelo investigador^d		
Progressão da doença n (%)	191 (74,6)	145 (56,6)
Morte, n (%)	32 (12,5)	35 (13,7)
Mediana (meses) (IC 95%)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,83 (0,67, 1,01)	
Valor p ^c	p = 0,0292	
Taxa de Resposta Objetiva (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)
DdR 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; DdR = duração da resposta.

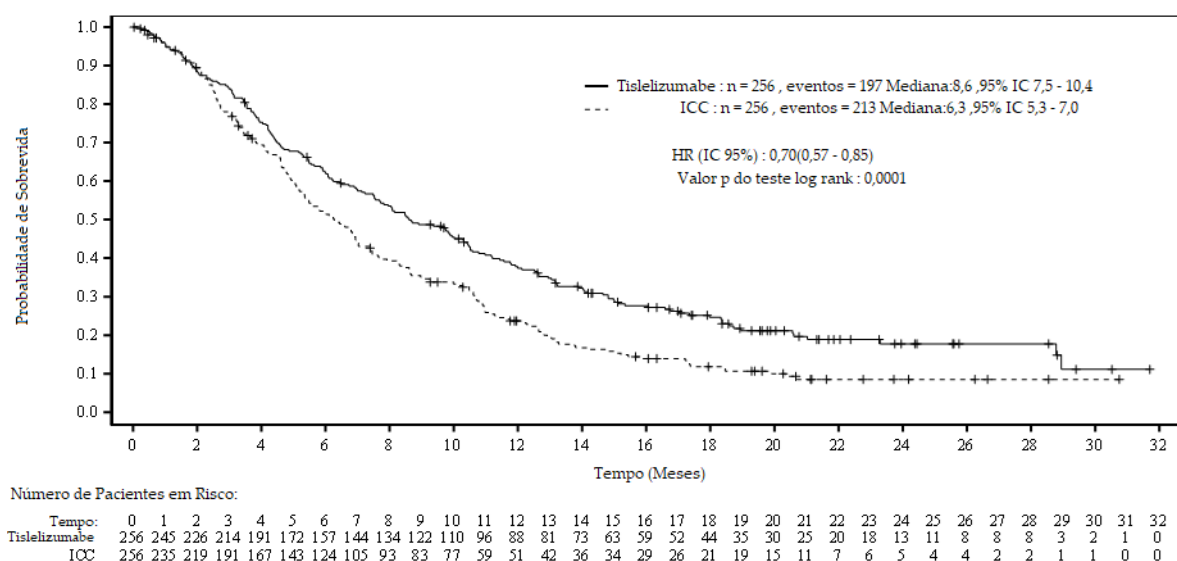
^a Estimado usando o método Kaplan-Meier.

^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 BGB-A317-302 (conjunto de análise ITT)**Eficácia e Subgrupos de PD-L1**

Em uma análise pré-especificada de SG no subgrupo PD-L1 positivo (pontuação PD-L1 $\geq 10\%$), a taxa de risco (RR) 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**Tratamento neoadjuvante e adjuvante do CPCNP ressecável: BGB-A317-315**

BGB-A317-315 foi um estudo de Fase 3, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego para comparar a eficácia e a segurança do tratamento neoadjuvante com tislelizumabe mais quimioterapia dupla à base de platina seguido de tislelizumabe adjuvante versus tratamento neoadjuvante com placebo mais quimioterapia dupla à base de platina seguido de placebo adjuvante em pacientes com CPCNP ressecável em Estágio II ou IIIA.

O estudo incluiu pacientes com CPCNP em Estágio II ou IIIA (AJCC 8ª edição), histologicamente confirmado, com ECOG PS de 0 ou 1, sem mutações conhecidas em EGFR ou translocações do gene ALK, e com elegibilidade confirmada para ressecção R0 com intenção curativa. Pacientes com Estágio IIIB não foram incluídos no estudo.

Os seguintes critérios de seleção definem pacientes com alto risco de recorrência que estão incluídos na indicação terapêutica e refletem a população de pacientes com Estágios II-IIIa de acordo com o sistema de estadiamento AJCC 8ª edição:

- Tamanho do tumor > 4 cm; ou tumores de qualquer tamanho que sejam acompanhados por status N1 ou N2;
- Tumores que invadem estruturas torácicas (invadem diretamente a pleura visceral, pleura parietal, parede torácica, brônquio principal, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal);
- Tumores > 4 cm que causam atelectasia obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parte ou todo o pulmão ou um brônquio principal, independentemente da distância até a carina,

ou invadem a pleura visceral (PL1 ou PL2) para status N0;

- Tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo do câncer de pulmão primário.

Um total de 453 pacientes foi randomizado (1:1) para receber:

- Braço tislelizumabe: 200 mg de tislelizumabe neoadjuvante no Dia 1 em combinação com 75 mg/m² de cisplatina ou carboplatina em AUC de 5 mg/mL/min e 500 mg/m² de pemetrexede ou 175 mg/m² de paclitaxel no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 3 a 4 ciclos. Após a cirurgia, 400 mg de tislelizumabe adjuvante foram administrados a cada 6 semanas por até 8 ciclos.
- Braço placebo: placebo neoadjuvante no Dia 1 em combinação com 75 mg/m² de cisplatina ou carboplatina em AUC de 5 mg/mL/min e 500 mg/m² de pemetrexede ou 175 mg/m² de paclitaxel no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias por 3 a 4 ciclos. Após a cirurgia, placebo adjuvante foi administrado a cada 6 semanas por até 8 ciclos.

Pacientes com histologia não escamosa receberam pemetrexede, enquanto pacientes com histologia escamosa receberam paclitaxel, sendo a escolha entre cisplatina ou carboplatina decidida pelos investigadores para todos os pacientes. Se indicado, os pacientes receberam radioterapia adjuvante pós-operatória antes de tislelizumabe ou placebo adjuvantes. A administração de tislelizumabe e quimioterapia continuou até a conclusão do tratamento, progressão da doença, EA não aceitável, óbito ou decisão dos pacientes e/ou investigador de descontinuar o tratamento do estudo.

Os desfechos primários duplos foram sobrevida livre de evento (SLE) por revisão central independente cega (BICR) e taxa de resposta patológica maior (RPM) por revisão patológica independente cega (BIPR). Os desfechos secundários de eficácia incluíram a taxa de resposta patológica completa (pRC) por BIPR e a sobrevida global (SG).

As características demográficas e basais foram geralmente equilibradas entre os dois braços de tratamento. As características basais para todos os 453 pacientes randomizados foram: idade mediana de 62 anos (intervalo de 30 a 80 anos); 40% dos pacientes tinham ≥ 65 anos de idade; 3,3% dos pacientes tinham ≥ 75 anos de idade; 90,5% dos pacientes eram do sexo masculino; 100% eram asiáticos (todos incluídos na China), 65,3% tinham uma pontuação ECOG PS de 0; 84,5% eram tabagistas atuais ou ex-tabagistas; 78,1% tinham histologia escamosa diagnosticada; 58,5% tinham doença em Estágio IIIA; 57,8% tinham expressão de PD-L1 $\geq 1\%$.

Houve 84,1% de pacientes no braço tislelizumabe em combinação com quimioterapia contendo platina que passaram por cirurgia definitiva, em comparação com 76,2% dos pacientes no braço quimioterapia contendo platina.

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa em RPM, SLE, pRC e SG para pacientes randomizados para o braço tislelizumabe em comparação ao braço placebo.

Em uma análise interina preespecificada de SLE (data de corte dos dados de 21 de agosto de 2023), a razão de risco para SLE foi 0,56 (IC de 95%: 0,40, 0,79; valor p unilateral de 0,0003) e os tempos medianos de acompanhamento de SG pela metodologia de Kaplan-Meier reversa foram 24,6 meses no braço tislelizumabe e 22,7 meses no braço placebo.

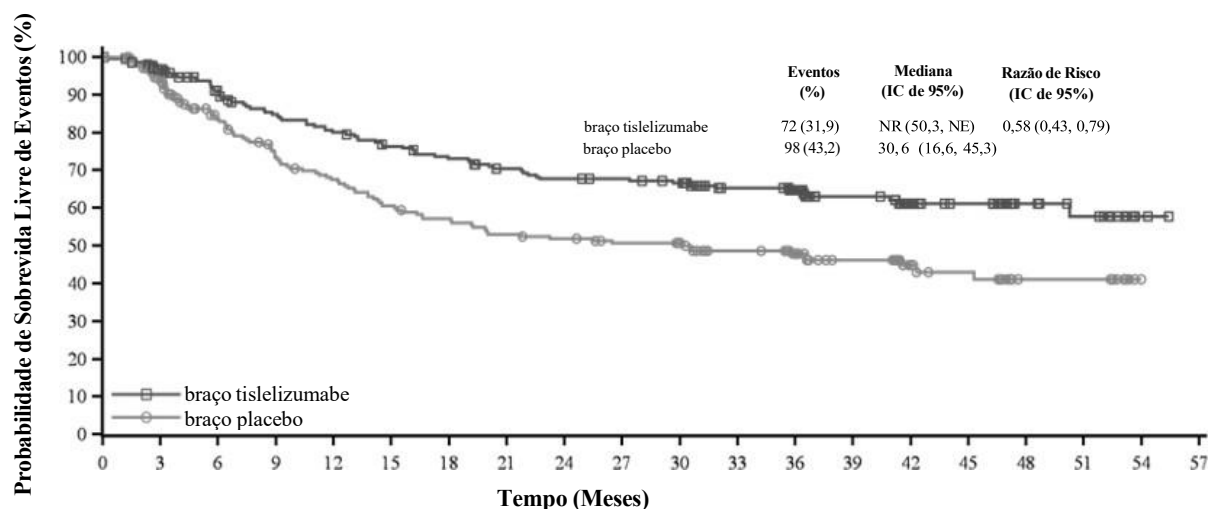
A Tabela 3, a Figura 3 e a Figura 4 resumem os resultados de eficácia.

Em uma análise final preespecificada (data de corte dos dados de 07 de março de 2025), os tempos médios de acompanhamento da SG pela metodologia de Kaplan-Meier reversa foram 43,3 meses (IC de 95%: 41,2, 44,6) no braço tislelizumabe e 41,6 meses (IC de 95%: 39,9, 43,8) no braço placebo.

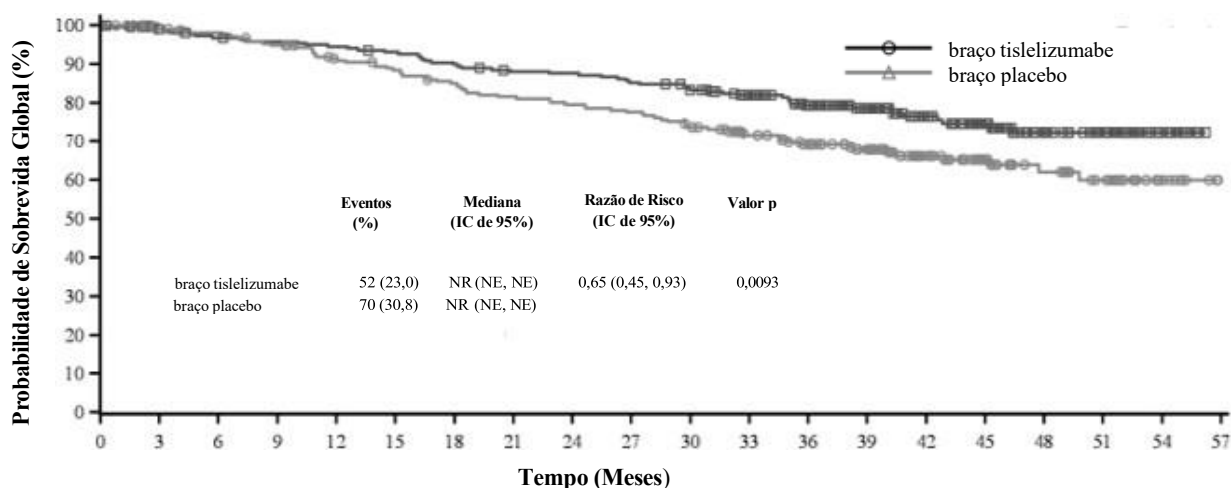
Tabela 3: Resultados de eficácia em BGB-A317-315¹

	Braço tislelizumabe (n=226)	Braço placebo (n=227)
Sobrevida Livre de Evento (SLE)		

Eventos, n (%)	72 (31,9)	98 (43,2)
Mediana (meses) (IC de 95%)	NA (50,3; NE)	30,6 (16,6,, 45,3)
RR (IC de 95%) ^a	0,58 (0,43; 0,79)	
Resposta Patológica Maior (RPM)		
n (%)	127 (56,2)	34 (15)
IC de 95% ^c	(49,5; 62,8)	(10,6; 20,3)
Diferença, % (IC de 95%) ^d	41,1 (33,2; 49,1)	
Valor p ^e	<0,0001	
Sobrevida Global (SG)		
Óbitos, n (%)	52 (23,0)	70 (30,8)
Mediana (meses) (IC de 95%)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
RR (IC de 95%) ^a	0,65 (0,45; 0,93)	
Valor p ^b	0,0093	
IC = intervalo de confiança; RR = razão de risco; NE = não estimável; NA = não alcançado		
Pacientes sem cirurgia ou resultados patológicos foram considerados não responsivos.		
¹ A análise final preespecificada de RPM foi baseada nos dados com data de corte de 20 de fevereiro de 2023 e a análise final preespecificada de SLE e SG foi baseada nos dados com data de corte de 07 de março de 2025.		
^a A razão de risco e os ICs de 95% foram estimados usando um modelo de regressão de Cox estratificado por histologia, estágio da doença e expressão de PD-L1 usando tecnologia de resposta interativa (TRI).		
^b O valor p foi calculado usando um teste de log-rank estratificado por histologia, estágio da doença e expressão de PD-L1 usando IRT.		
^c O IC de 95% foi estimado usando o método de Clopper-Pearson.		
^d A diferença de risco comum de Mantel-Haenszel foi estimada junto com seus ICs de 95% construídos por uma aproximação normal e estimador de variância de Sato estratificado por histologia, estágio da doença e expressão de PD-L1 usando IRT.		
^e O valor p foi obtido usando o método de CocRRan-Mantel-Haenszel estratificado por histologia, estágio da doença e expressão de PD-L1 usando IRT.		

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Eventos em BGB-A317-315**Número em risco**

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

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida Global em BGB-A317-315**Número em risco**

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

Uma análise de subgrupo foi realizada no estudo BGB-A317-315 em pacientes que apresentaram PD-L1 $\geq 1\%$ (braço tislelizumabe [n=130; 58%] vs. braço placebo [n=132; 58%]) e PD-L1 $< 1\%$ (que exclui não avaliável/indeterminado) (braço tislelizumabe [n=89; 39%] vs. braço placebo [n=84; 37%]). A razão de risco para SLE foi 0,53 (IC de 95%: 0,35; 0,79) em pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 0,70 (IC de 95%: 0,43; 1,14) em pacientes com PD-L1 $< 1\%$. A razão de risco para SG foi 0,61 (IC de 95%: 0,38; 0,98) em pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 0,91 (IC de 95%: 0,50; 1,64) em pacientes com PD-L1 $< 1\%$.

Tratamento de primeira linha de CPCNP não escamoso metastático BGB-A317-304

BGB-A317-304, um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, que avalia a eficácia e a segurança de TEVIMBRA® combinado com quimioterapia em pacientes com CPCNP não escamoso localmente avançado não tratados que não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação à base de platina, ou pacientes com CPCNP não escamoso metastático.

O estudo excluiu pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas, com mutações conhecidas de EGFR ou translocações de ALK sensíveis às terapias disponíveis com inibidores específicos, com doença autoimune ativa ou qualquer condição que exigisse tratamento sistêmico com corticosteroides (>10 mg diários de prednisona ou equivalente) ou outros tratamentos imunossupressores.

Um total de 334 pacientes foi randomizado (2:1) para receber TEVIMBRA® 200 mg combinado com pemetrexede 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min ou cisplatina 75 mg/m² (Braço T+PP, N=223), ou pemetrexede 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min ou cisplatina 75 mg/m² (Braço PP, N=111). A escolha do agente de platina (cisplatina ou carboplatina) ficou a critério do investigador.

O tratamento foi administrado em um ciclo de 3 semanas. Após a administração de 4, 5 ou 6 ciclos de quimioterapia ou de TEVIMBRA® combinado com quimioterapia, conforme decisão do investigador, os pacientes no braço T+PP receberam TEVIMBRA® 200 mg combinado com pemetrexede 500 mg/m² em um ciclo de 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A monoterapia com TEVIMBRA® foi mantida além da progressão da doença se o paciente estivesse obtendo benefício clínico, conforme avaliação do investigador. Os pacientes no braço PP receberam apenas pemetrexede 500 mg/m² até que a progressão da doença fosse confirmada ou surgisse toxicidade inaceitável. Aqueles com progressão da doença confirmada pelo IRC tiveram a opção de mudar para a monoterapia com TEVIMBRA® em um ciclo de 3 semanas.

A randomização foi estratificada com base na expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) (<1% versus 1% a 49% versus ≥50%) e pelo estadiamento da doença (IIIB versus IV), classificado de acordo com a 7ª edição do *Cancer Staging Manual* do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. A expressão de PD-L1 foi avaliada em um laboratório central usando o kit de ensaio Ventana PD-L1 (SP263), que identificou a coloração de PD-L1 nas células tumorais. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante os primeiros 6 meses, depois a cada 9 semanas nos 6 meses seguintes e, posteriormente, a cada 12 semanas.

As características basais da população do estudo foram: idade média de 61 anos (intervalo: 25 a 75 anos), 29% com 65 anos ou mais; 74% do sexo masculino; 100% asiáticos; 23,4% tinham um ECOG PS de 0 e 76,6% tinham um ECOG PS de 1; 18,3% tinham estágio IIIB da doença; 26,6% dos pacientes tinham status desconhecido no rearranjo ALK, enquanto 73,4% tinham rearranjo ALK negativo; 36,2% dos pacientes nunca fumaram; 5,4% tinham metástases cerebrais, 41,6% tinham escore PD-L1 TC <1%, 24,0% tinham escore PD-L1 TC ≥1% e ≤49%, 32,9% tinham escore PD-L1 TC ≥50%. As características de idade, sexo, ECOG PS, estágio, status de tabagismo, expressão de PD-L1 e tratamentos prévios anticâncer estavam bem equilibradas.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com RECIST v.1.1 por Comitê de Revisão Independente (CRI) na análise de intenção de tratamento (ITT). Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), SLP por investigador, taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR) pelo CRI e pelo investigador.

O estudo atingiu seu desfecho primário na análise interina (data de corte de dados de 23 de janeiro de 2020 e a mediana de duração do acompanhamento do estudo foi de 9 meses), mostrando uma melhora estatisticamente significativa na SLP com TEVIMBRA® em combinação com PP quando comparado com PP. A razão de risco (RR) foi de 0,65 (IC 95%: 0,47, 0,91; p=0,0054), indicando uma redução de 35% no risco de progressão da doença ou morte, com uma SLP mediana de 9,7 meses com TEVIMBRA®

em combinação com PP e 7,6 meses com PP. Os tempos medianos de acompanhamento da sobrevida global (SG), de acordo com a metodologia de Kaplan-Meier reverso, foram de 9,9 meses no braço T+PP e de 9,7 meses no braço PP.

Os resultados de eficácia da análise final (data de corte dos dados: 26 de outubro de 2020) foram consistentes com os da análise interina. Na análise final, os tempos medianos de acompanhamento da sobrevida global (SG), de acordo com a metodologia de Kaplan-Meier reverso, foram de 18,4 meses no braço T+PP e de 18,0 meses no braço PP.

Entre os 334 pacientes do estudo BGB-A317-304, 110 (33%) apresentavam expressão de PD-L1 nas células tumorais $\geq 50\%$. Destes, 74 pacientes estavam no grupo de tislelizumabe em combinação com quimioterapia e 36 pacientes estavam no grupo placebo em combinação com quimioterapia.

Os resultados de eficácia dos pacientes com expressão de PD-L1 nas células tumorais $\geq 50\%$ provenientes da análise final, estão apresentados na Tabela 4, e a curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) estão apresentadas nas Figuras 5 e 6, respectivamente.

Tabela 4: Resultados de eficácia no estudo BGB-A317-304 em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$

Desfecho	TEVIMBRA [®] + Pemetrexede + Platina (N=74)	Pemetrexede + Platina (N=36)
SLP		
Eventos, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana SLP (meses) (IC 95%)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Razão de risco estratificada ^a (IC 95%)	0,31 (0,18; 0,55)	
SG		
Mortes n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6; NE)
Razão de risco estratificada ^a (IC 95%)	0,39 (0,22; 0,71)	
Melhor resposta global, n (%) ^b		
TRO, n (%) ^b	52 (70,3)	11 (30,6)
IC 95% ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
Duração de Resposta ^b		
Mediana DdR (meses) (IC 95%)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
Abreviaturas: SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; TRO = taxa de resposta objetiva; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DdR = duração da resposta; NE = não estimável.		
As medianas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, com ICs de 95% calculados pelo método de Brookmeyer e Crowley.		
^a A razão de risco foi estimada a partir de um modelo de Cox estratificado, tendo o grupo pemetrexede + platina como grupo de referência e estratificação por estágio da doença (IIIB versus IV).		

Desfecho	TEVIMBRA®+ Pemetrexede + Platina (N=74)	Pemetrexede + Platina (N=36)
^b A SLP foi baseada na avaliação por Comitê Independente de Revisão (IRC), e a TRO/DdR foram baseadas na resposta confirmada pelo IRC. ^c O IC de 95% foi calculado pelo método de Clopper-Pearson.		

Figura 5: Gráfico Kaplan-Meier de SLP no estudo BGB-A317-304 em pacientes com expressão de PD-L1 ≥50%

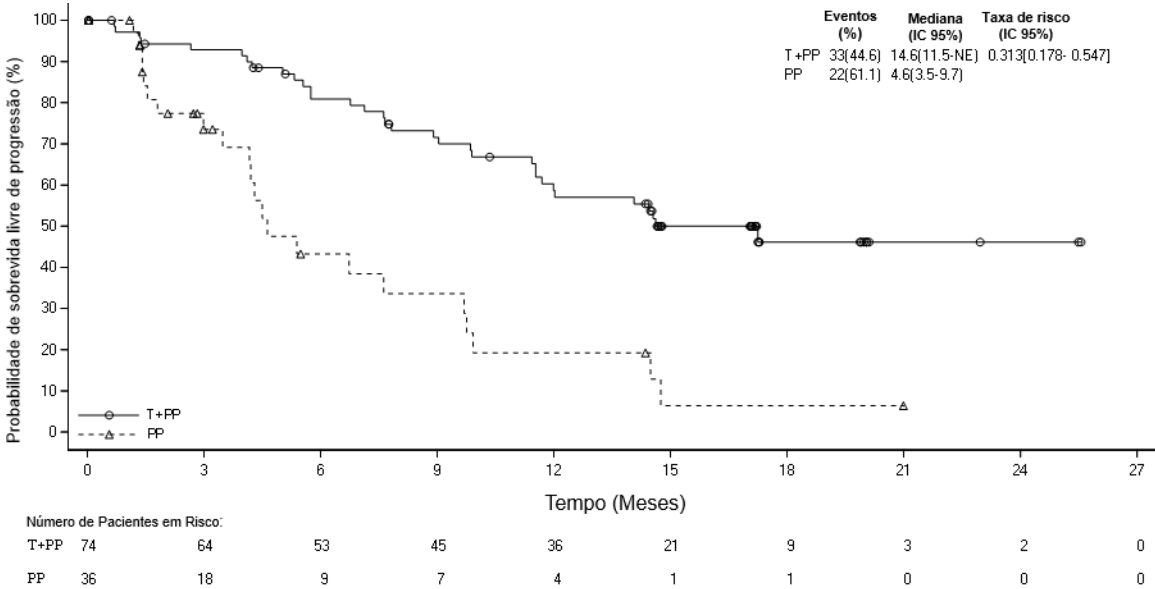
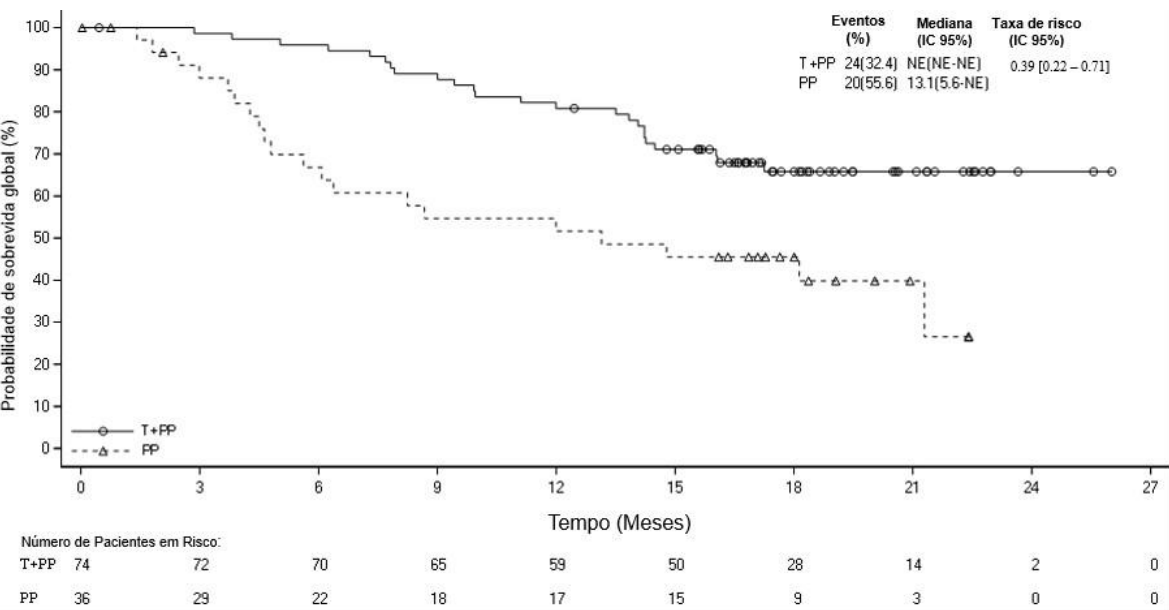


Figura 6: Gráfico Kaplan-Meier de SG no estudo BGB-A317-304 em pacientes com expressão de PD-L1 ≥50%



Tratamento de primeira linha de câncer CPCNP escamoso localmente avançado ou metastático BGB-A317-307

BGB-A317-307, um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, que compara a eficácia e a segurança de TEVIMBRA® combinado com paclitaxel mais carboplatina ou nab-paclitaxel mais carboplatina *versus* paclitaxel mais carboplatina isoladamente como tratamento de primeira linha para pacientes com CPCNP escamoso localmente avançado não tratado que não eram candidatos à ressecção cirúrgica ou quimiorradiação à base de platina ou pacientes com CPCNP metastático.

O estudo excluiu pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas, com mutações conhecidas de EGFR ou translocações de ALK sensíveis às terapias disponíveis com inibidores específicos, doença autoimune ativa ou qualquer condição que exigisse tratamento sistêmico com corticosteroides (>10 mg diários de prednisona ou equivalente) ou outros tratamentos imunossupressores.

Um total de 360 pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber TEVIMBRA® 200 mg combinado com paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min (Braço T+PC, N=120), ou TEVIMBRA® 200 mg combinado com nab-paclitaxel 100 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min (Braço T+nPC, N=119), ou paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/mL/min (Braço PC, N=121).

O tratamento foi administrado em um ciclo de 3 semanas, até que o paciente concluísse a administração de 4 a 6 ciclos de quimioterapia ou TEVIMBRA® combinado com quimioterapia, a critério do investigador. Os pacientes nos braços T+nPC e T+PC receberam TEVIMBRA® até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável; enquanto a monoterapia com TEVIMBRA® poderia continuar além da progressão da doença se o paciente estivesse obtendo benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador. Os pacientes no braço PC com progressão da doença tiveram a opção de passar a receber monoterapia com TEVIMBRA® em um ciclo de 3 semanas.

A randomização foi estratificada pelo escore de PD-L1 em células tumorais (CT) (<1% *versus* 1% a 49% *versus* ≥50%) e pelo estadiamento do tumor (IIIB *versus* IV), conforme classificado de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 7ª edição do *Cancer Staging Manual*. A expressão de PD-L1 foi avaliada em um laboratório central usando o kit de ensaio Ventana PD-L1 (SP263) que identificou a coloração de PD-L1 nas células tumorais. As avaliações dos tumores foram realizadas a cada 6 semanas nos primeiros 6 meses, depois a cada 9 semanas no restante do primeiro ano e, em seguida, a cada 12 semanas até a progressão da doença.

As características basais da população do estudo foram: idade média de 62 anos (intervalo: 34 a 74 anos), 35,3% com 65 anos ou mais; 91,7% do sexo masculino; 100% asiáticos, 23,6% com ECOG PS de 0 e 76,4% com ECOG PS de 1; 33,9% diagnosticados com estágio IIIB e 66,1% com estágio IV na linha de base; 16,4% nunca fumantes; 38,3% com escore PD-L1 TC <1% e 76,4% com escore PD-L1 TC <2%. 4% com ECOG PS de 1; 33,9% diagnosticados com estágio IIIB e 66,1% com estágio IV na linha de base; 16,4% dos pacientes nunca fumaram; 38,3% com escore PD-L1 TC <1%, 25,3% com escore PD-L1 TC ≥1% e ≤49%, 34,7% com escore PD-L1 TC ≥50%. As características de idade, sexo, ECOG PS, estágio, status de tabagismo, pontuação PD-L1 TC e tratamentos anticâncer anteriores foram bem equilibradas.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP), conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) de acordo com RECIST v1.1 na análise de intenção de tratar (ITT), que seria testada sequencialmente nos braços T+PC *versus* PC e nos braços T+nPC *versus* PC. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR) por CRI e por investigador.

O estudo atingiu seu desfecho primário na análise interina (data de corte de dados de 06 de dezembro de 2019), mostrando uma melhora estatisticamente significativa na SLP com TEVIMBRA® em

combinação com paclitaxel e carboplatina (braço T+PC) e TEVIMBRA® em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina (braço T+nPC) em comparação com paclitaxel e carboplatina isolados (braço PC). A razão de risco (RR) estratificada (braço T+PC versus braço PC) foi de 0,48 (IC 95%: 0,34; 0,69; $p < 0,0001$). A razão de risco estratificada (braço T+nPC versus braço PC) foi de 0,45 (IC 95%: 0,32; 0,64; $p < 0,0001$). A mediana da SLP foi de 7,6 meses no braço T+PC, 7,6 meses no braço T+nPC e 5,4 meses no braço PC. Os tempos medianos de acompanhamento da SG, calculados pela metodologia de Kaplan-Meier reversa, foram de 8,8 meses no braço T+PC, 8,8 meses no braço T+nPC e 8 meses no braço PC.

A análise final (data de corte de dados de 30-Set-2020) confirmou os resultados da análise interina. Na análise final, os tempos medianos de acompanhamento da sobrevida global, calculados pela metodologia de Kaplan-Meier reversa, foram de 18,8 meses no grupo T+PC, 18,9 meses no grupo T+nPC e 18,1 meses no grupo PC.

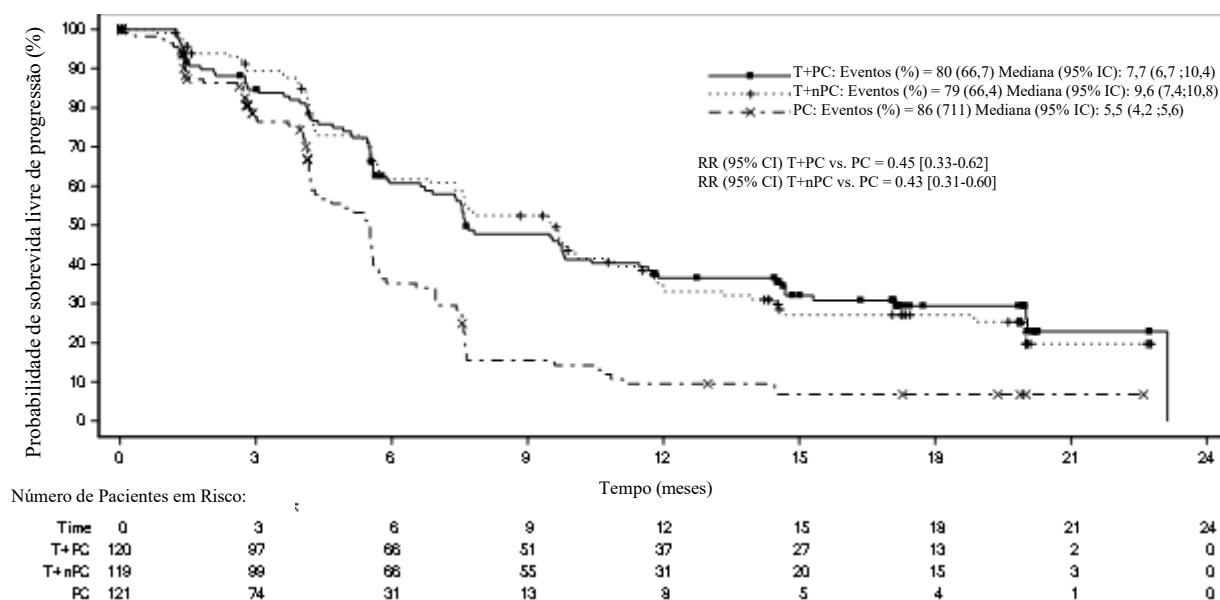
Os resultados de eficácia para a análise final são mostrados na Tabela 5 e nas Figuras 7 e 8.

Tabela 5: Resultados de eficácia no estudo BGB-A317-307

Desfecho	TEVIMBRA®+ Paclitaxel + Carboplatina (N=120)	TEVIMBRA®+ nab- Paclitaxel + Carboplatina (N=119)	Paclitaxel + Carboplatina (N=121)
SLP			
Eventos, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana SLP (meses) (IC 95%)	7,7 (6,7;10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Razão de risco estratificada ^a (IC 95%)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
SG			
Mortes n (%)	48 (40)	47 (39,5)	52 (43)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Taxa de risco estratificada (IC 95%)	0,68 (0,46; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
TRO^b			
TRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
DdR^b			
Mediana DdR (meses) (IC 95%)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
Abreviaturas: SLP = sobrevida livre de progressão; IC = intervalo de confiança; TRO = taxa de resposta objetiva; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DdR = duração da resposta; NE = não estimável. ^a Estratificado de acordo com os fatores de estratificação: estágio da doença (IIIB versus IV) e expressão de PD-L1 em células tumorais ($\geq 50\%$ de células tumorais [CT] versus 1% a 49% de CT versus $< 1\%$ de CT). ^b A SLP foi baseada na avaliação por Comitê Independente de Revisão (CRI), e a TRO/DdR foram baseadas na resposta confirmada pelo CRI.			

Figura 7: Gráfico Kaplan-Meier de SLP no estudo BGB-A317-307, conforme avaliação pelo Comitê Independente de Revisão (CRI)

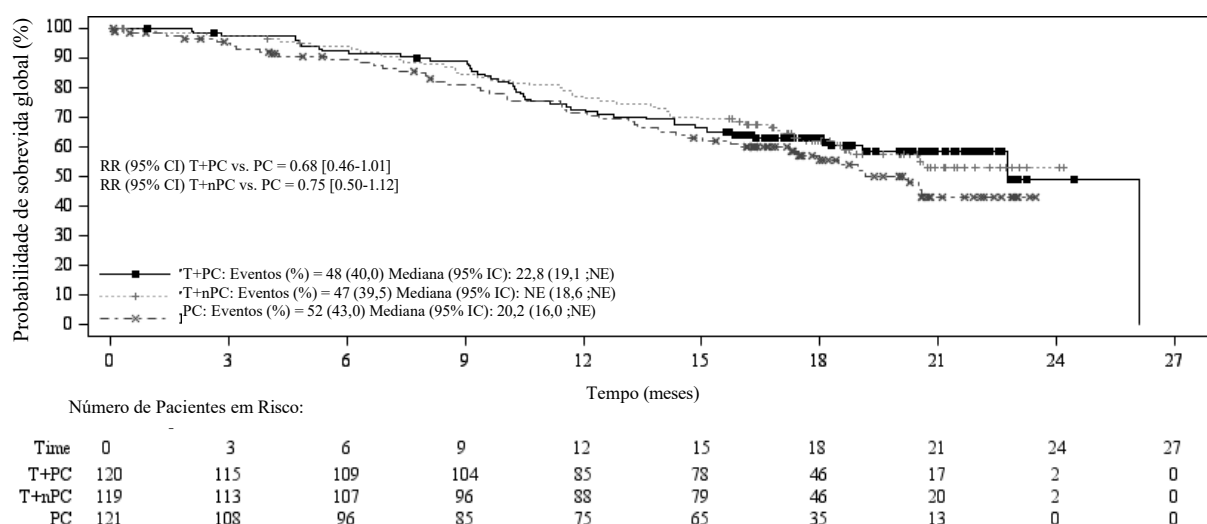
Braço T+PC versus braço T+nPC versus braço PC



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; T+PC = Tislelizumabe + Paclitaxel + Carboplatina; PC = Paclitaxel + Carboplatina.

Figura 8: Gráfico Kaplan-Meier de SG no estudo BGB-A317-307

Braço T+PC versus braço T+nPC versus braço PC



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; T+nPC = Tislelizumabe + nab-Paclitaxel + Carboplatina; PC = Paclitaxel + Carboplatina.

As análises por subgrupos demonstraram um efeito consistente do tratamento sobre a SLP entre os

principais subgrupos demográficos e prognósticos, incluindo expressão de PD-L1 <1%, 1 a 49% e ≥50%, bem como os estágios da doença IIIB e IV:.

- Para T+PC, com RR de SLP de 0,57 (IC 95%: 0,34; 0,94) para PD-L1 <1%, 0,40 (IC 95%: 0,21; 0,76) para 1 a 49% e 0,44 (IC 95%: 0,26; 0,75) para ≥50%.
- Para T+nPC, com RR de SLP de 0,65 (IC 95%: 0,40; 1,06) para PD-L1 <1%, 0,40 (IC 95%: 0,22; 0,74) para 1 a 49% e 0,33 (IC 95%: 0,18; 0,59) para ≥50%.

Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas Previamente Tratado: BGB-A317-303

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 CPCNP (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 DdR avaliados pelo investigador.

O BGB-317-303 atingiu ambos os 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 (RR = 0,64; IC 95%: 0,53, 0,78; p <0,0001). SG mediana foi prolongada em 5,3 meses, de 11,9 meses para pacientes recebendo docetaxel para 17,2 meses para pacientes tratados com tislelizumabe.

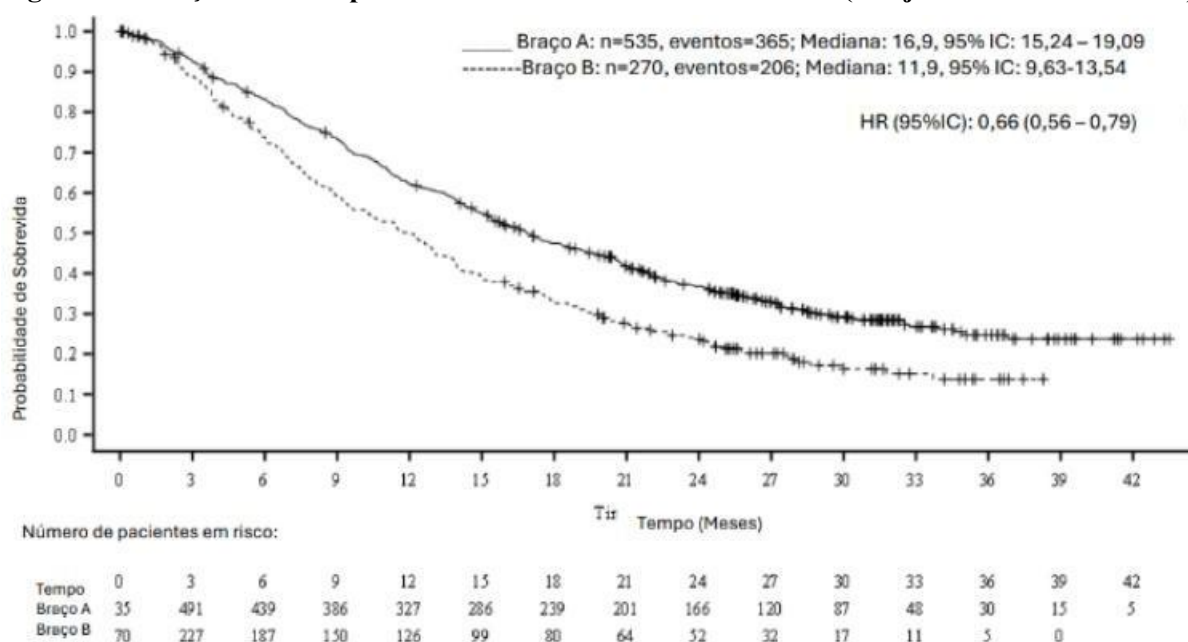
A análise final (data limite de dados 15 de julho de 2021 e um acompanhamento da duração do tratamento mediano do estudo de 14,2 meses) mostrou resultados de eficácia consistentes na população ITT em comparação com a análise intermediária.

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

A Tabela 6 e a Figura 9 resumem os resultados de eficácia para BGB-A317-303 (conjunto de análise ITT) na análise.

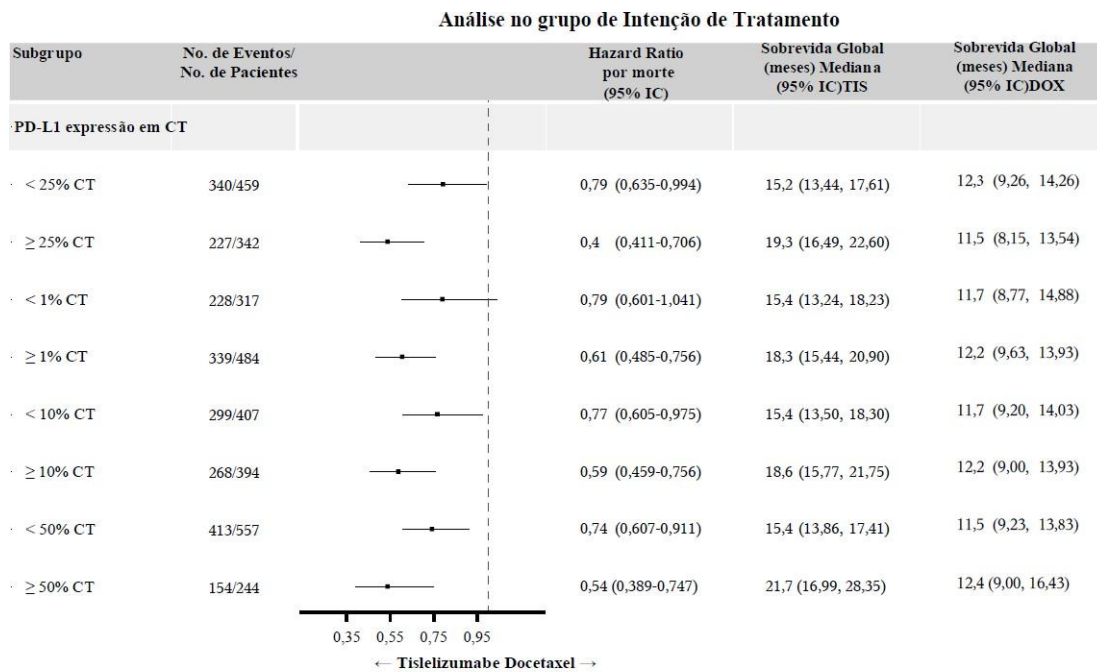
Tabela 6: Resultados de eficácia no BGB-317 303

Desfecho	Tislelizumabe 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
DdR		
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; DdR = 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.		

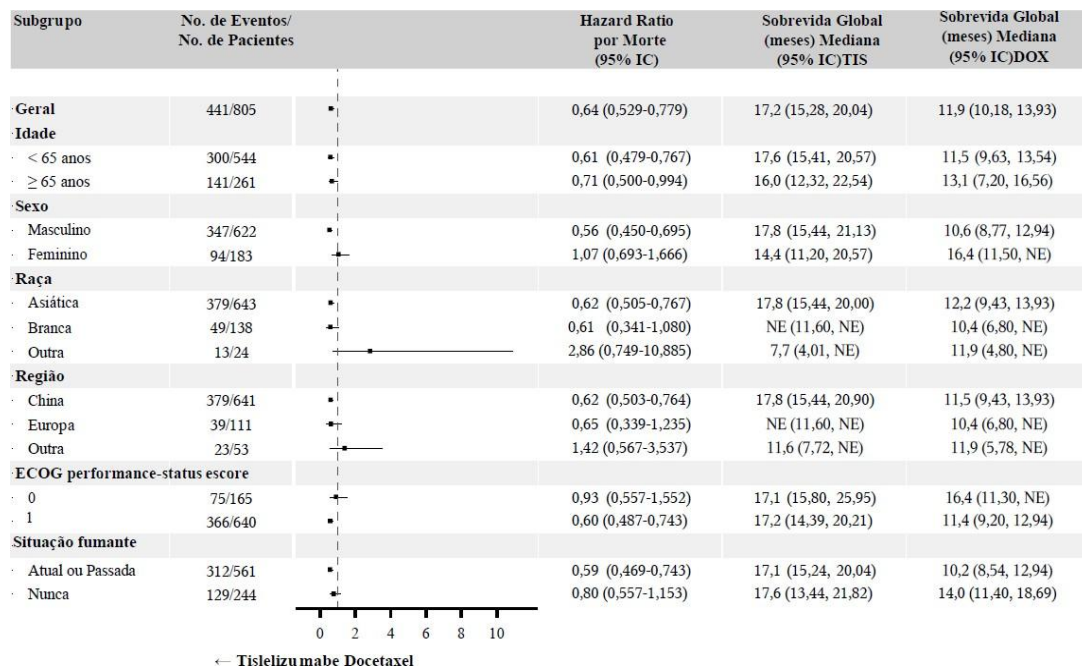
Figura 9: Traçado de Kaplan-Meier de SG no BGB-317-303 (Conjunto de análise ITT)

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%, RR = 0,54; 0,79] para asiáticos versus taxa de risco de SG de 0,63 [IC 95% , RR = 0,41; 0,98 para pacientes brancos), histologia (taxa de risco de SG de 0,60 [IC 95%: 0,47; 0,77] para CPCNP escamoso versus taxa de risco de SG de 0,72 [IC 95%: 0,56; 0,91] para CPCNP não escamoso), condição de fumante, expressão de PD-L1, e linha de tratamento.

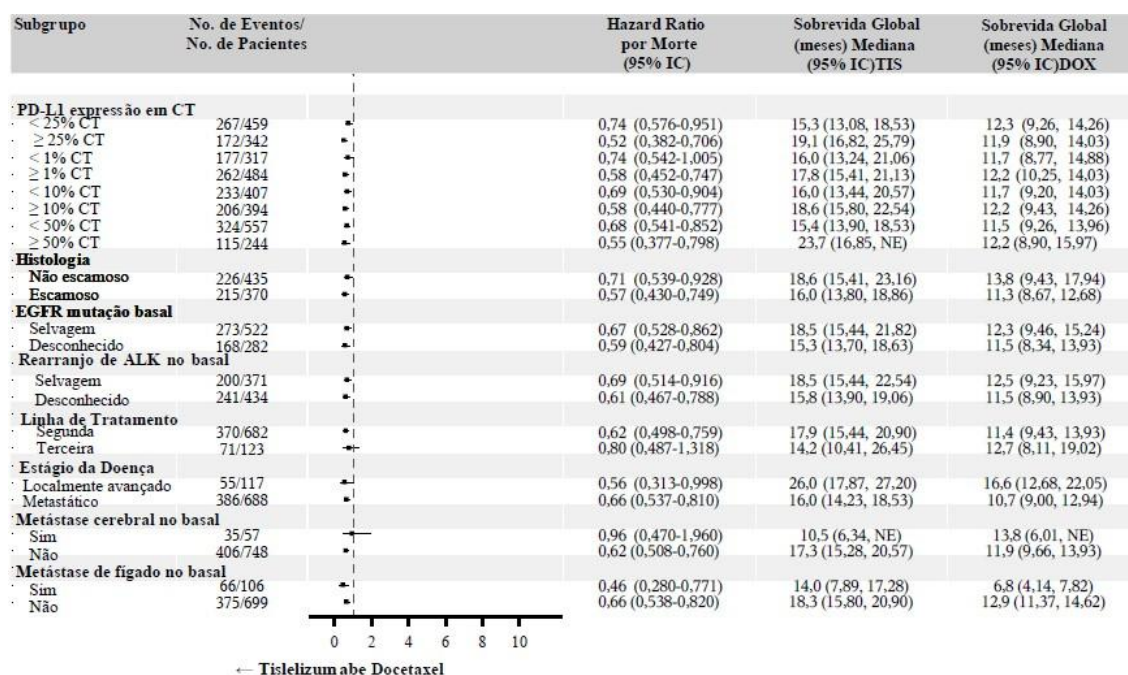
A Figura 10 resume os resultados de eficácia de SG por expressão de PD L1 tumoral em análises de subgrupo pré-especificadas. E a Figura 11 (Forest plot de SG) por subgrupos no BGB-A317-303 está apresentada a seguir.

Figura 10: Análise de subgrupo por expressão de PD-L1: Forest Plot de Sobrevida Global


Fonte: ADS, ADBASE, ADITE. Cutoff de dados: 15/Jul2021. 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/tifs/f-forest-medv-os-pdl1-fa.sas 01MAY2024 15:31 f-14-2-1-1-3-1-forest-medv-os-pdl1-fa.rf

Figura 11: Análise de subgrupo: Forest Plot de Sobrevida Global
Análise no grupo de Intenção de Tratamento


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



Câncer de pulmão de pequenas células

Tratamento de primeira linha do CPPC em estágio extensivo: BGB-A317-312

BGB-A317-312 foi um estudo de Fase III randomizado, duplo-cego e multicêntrico para comparar a eficácia e a segurança de tislelizumabe em combinação com cisplatina ou carboplatina mais etoposídeo *versus* placebo em combinação com cisplatina ou carboplatina mais etoposídeo como tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

O estudo incluiu pacientes com diagnóstico confirmado por histologia ou citologia de CPPC-EE que não haviam recebido nenhum tratamento sistêmico prévio para CPPC-EE e com escala de *performance* ECOG 0 ou 1.

Um total de 457 pacientes foi randomizado (1:1) para receber:

- Braço tislelizumabe + quimioterapia: 200 mg de tislelizumabe mais carboplatina em AUC 5 mg/mL/min ou 75 mg/m² de cisplatina no Dia 1 e 100 mg/m² de etoposídeo via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias por no máximo 4 ciclos.
- Braço placebo + quimioterapia: placebo mais carboplatina em AUC 5 mg/mL/min ou 75 mg/m² de cisplatina no Dia 1 e 100 mg/m² de etoposídeo via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias por no máximo 4 ciclos.

A escolha do agente de platina (cisplatina ou carboplatina) ficou a critério do Investigador. A monoterapia com 200 mg de tislelizumabe ou placebo foi mantida a cada 3 semanas até progressão da doença, perda do benefício clínico ou toxicidade inaceitável.

A randomização foi estratificada pela escala de *performance* ECOG (0 *versus* 1), quimioterapia escolhida pelo Investigador (carboplatina *versus* cisplatina) e metástase cerebral (sim *versus* não).

O *endpoint* primário de eficácia foi sobrevida global (SG) no conjunto de análise com intenção de tratamento. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada

pelo investigador, taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR) conforme RECIST v1.1.

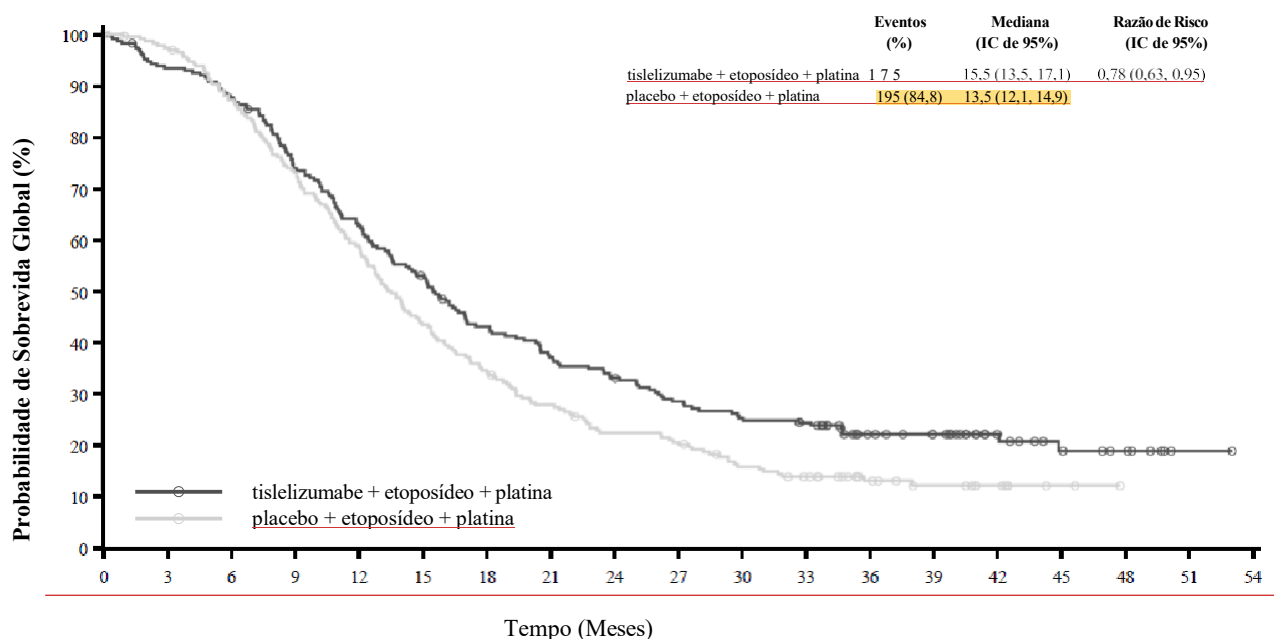
As características demográficas e basais foram geralmente equilibradas entre os dois braços de tratamento. As características basais para todos os 457 pacientes randomizados foram: idade mediana de 62 anos (intervalo: 31 a 78 anos); 37,2% tinham ≥ 65 anos de idade; 81,4% eram do sexo masculino; 100% eram asiáticos (todos incluídos na China), 84,9% com ECOG PS de 1; 1,1% tinham histórico de metástases cerebrais; 79% receberam carboplatina de acordo com a escolha do Investigador; 62,6% eram tabagistas atuais; e 89,3% tinham doença em Estágio IV conforme definido pela 7ª edição de AJCC.

No momento da análise final preespecificada (data de corte de 19 de abril de 2023), BGB-A317-312 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para o braço tislelizumabe mais quimioterapia em comparação com o braço placebo mais quimioterapia. A razão de risco estratificada foi 0,75 (IC de 95%: 0,61; 0,93; valor p unilateral de 0,004), com SG mediana de 15,5 meses no braço tislelizumabe mais quimioterapia em comparação com 13,5 meses no braço placebo mais quimioterapia.

Uma análise descritiva atualizada (corte de dados em 29 de dezembro de 2023) revelou resultados de eficácia consistentes com a análise final. Os tempos medianos de acompanhamento da SG pela metodologia de Kaplan-Meier reversa foram 39,8 meses (IC de 95%: 36,2 a 41,4 meses) no braço tislelizumabe mais quimioterapia e 36,4 meses (IC de 95%: 35,0 a 40,9 meses) no braço placebo mais quimioterapia. Os resultados de eficácia da análise atualizada são apresentados na Tabela 7 e na Figura 12. Os dados para pacientes com metástases cerebrais são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população.

Tabela 7: Resultados de eficácia em BGB-A317-312 – Análise atualizada

	Tislelizumabe + Quimioterapia (n = 227)	Placebo + Quimioterapia (n = 230)
Sobrevida Global (SG)		
Óbitos, n (%)	175 (77,1)	195 (84,8)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^a	15,5 (13,5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Razão de risco estratificada (IC de 95%) ^b	0,78 (0,63; 0,95)	
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)		
Eventos, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^a	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2,4,4)
Razão de risco estratificada (IC de 95%) ^b	0,65 (0,53; 0,80)	
Taxa de Resposta Global^c, (%) (IC de 95%)^d	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Duração Mediana da Resposta (Meses)^c (IC de 95%)^a	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)
^a A mediana foi estimada pelo método de Kaplan-Meier com ICs de 95% estimados pelo método de Brookmeyer e Crowley com transformação log-log.		
^b A razão de risco e o IC de 95% foram estimados usando um modelo de regressão de Cox estratificado por <i>performance</i> ECOG (1 vs. 0) e platina (Carboplatina vs. Cisplatina) com placebo + quimioterapia como grupo de referência.		
^c As respostas objetivas foram confirmadas por RECIST v1.1.		
^d O IC de 95% foi estimado pelo método de Clopper-Pearson.		

Figura 12: Gráfico de Kaplan-Meier de OS em BGB-A317-312**Número em Risco:**

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

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 $\geq 5\%$ 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/m² 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/m²/dia IV em infusão contínua durante 24 horas diariamente nos dias 1 a 5, 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 $\geq$ 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 (RRQoL).

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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 apresentavam 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 $\geq$ 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 $\geq$ 5%.

A razão de risco 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 $\geq$ 5% foram consistentes com os resultados da análise primária.

Os resultados finais da análise de eficácia de pacientes com pontuação TAP de PD-L1 $\geq$ 5% são apresentados na Tabela 8, Figura 13.

Tabela 8: Resultados de eficácia em pacientes no BGB -A317-305 com pontuação TAP de PD-L1 $\geq$ 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
Sobrevida Global (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	
Sobrevida Livre de Progressão (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)	
Taxa de Resposta Objetiva (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.

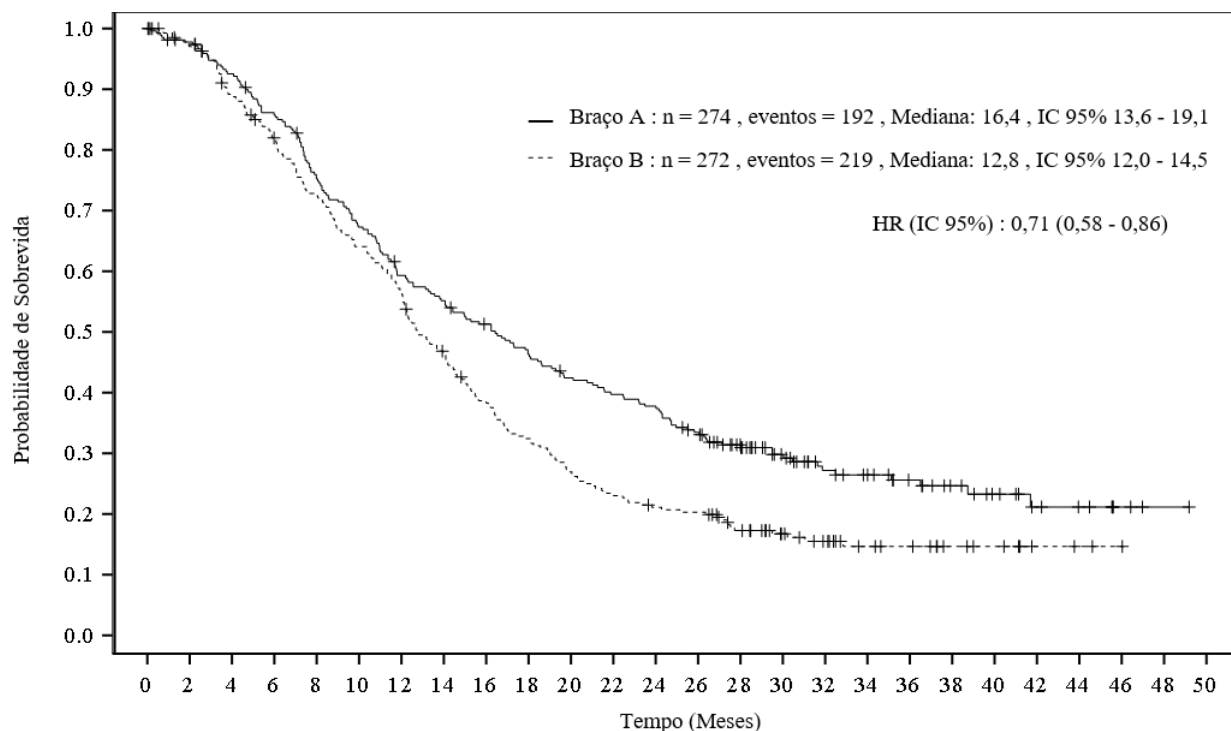
^b As medianas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier com ICs de 95% estimados pelo método de Brookmeyer e Crowley.

^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 13: Gráfico de Kaplan-Meier da SG no BGB-A317-305 em pacientes com pontuação TAP PD-L1 $\geq$ 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.

Carcinoma nasofaríngeo (CNF)

Tratamento de primeira linha de CNF recorrente ou metastático: BGB-A317-309

BGB-A317-309 foi um estudo de Fase III randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo para comparar a eficácia e a segurança de tislelizumabe em combinação com gencitabina e cisplatina *versus* placebo em combinação com gencitabina e cisplatina como tratamento de primeira linha em pacientes com CNF recorrente ou metastático.

Os pacientes eram virgens de tratamento para CNF recorrente ou metastático. Um intervalo de pelo menos 6 meses sem tratamento era necessário caso os pacientes tivessem recebido quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante, radioterapia ou quimiorradioterapia com intenção curativa para doença não metastática. O estudo excluiu pacientes com recorrência local adequada para cirurgia curativa ou radioterapia, e pacientes que receberam terapias anteriores direcionadas a PD-1 ou PD-L1.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 200 mg de tislelizumabe a cada 3 semanas ou placebo em combinação com 80 mg/m² de cisplatina no Dia 1, mais 1 g/m² de gencitabina no Dia 1 e no Dia 8 de cada ciclo de 21 dias, por 4 a 6 ciclos. Os pacientes randomizados foram estratificados por gênero e *status* de metástase hepática.

Tislelizumabe ou placebo foram administrados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os pacientes do braço placebo tiveram a opção de *crossover* para receber monoterapia com tislelizumabe após a progressão da doença confirmada pelo comitê de revisão independente (CRI).

O *endpoint* primário de eficácia foi sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelo CRI, conforme RECIST v1.1, no conjunto de análise com intenção de tratamento (ITT). Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram sobrevida global (SG), SLP avaliada pelo investigador, taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DdR) avaliada pelo CRI.

Um total de 263 pacientes foi randomizados para receber tislelizumabe em combinação com gencitabina e cisplatina (n=131) ou placebo em combinação com gencitabina e cisplatina (n=132).

As características basais da população do estudo foram: idade mediana de 50 anos (intervalo: 23 a 74 anos), 91,6% dos pacientes tinham menos de 65 anos; 78,3% dos pacientes eram do sexo masculino; 63,1% tinham pontuação ECOG PS de 1; 100% eram asiáticos (da China, Tailândia e Taiwan); e 46,7% eram tabagistas atuais ou ex-tabagistas. 95,1% da população do estudo tinha doença metastática na randomização, com subtipos histológicos de CNF incluindo 86,3% não queratinizado, 6,5% carcinoma escamoso queratinizado e 7,2% CNF não classificado. A maioria (76%) dos pacientes tinha nível de DNA do vírus Epstein-Barr (EBV) ≥ 500 UI/mL. As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois braços.

No momento da análise interina preespecificada (data de corte de dados de 26 de março de 2021), BGB-A317-309 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP para participantes randomizados para o braço tislelizumabe em combinação com gencitabina e cisplatina, em comparação com o braço placebo mais gencitabina e cisplatina. A razão de risco estratificada foi 0,52 (IC de 95%: 0,38; 0,73; valor p unilateral $< 0,0001$), com SLP mediana de 9,2 meses no braço tislelizumabe mais quimioterapia, em comparação com 7,4 meses no braço placebo mais quimioterapia.

Uma análise atualizada (data corte de dados de 08-Dez-2023) revelou resultados de eficácia consistentes com a análise interina (Tabela 9 e Figura 14). Nesse momento, 52,3% dos pacientes no braço controle, haviam passado para a monoterapia com tislelizumabe. Os tempos medianos de acompanhamento da SG pelo método de Kaplan-Meier reverso foram 41,4 meses no braço tislelizumabe mais quimioterapia e de 40,8 meses no braço placebo mais quimioterapia.

Os dados dos pacientes com CNF com 65 anos de idade ou mais são muito limitados para tirar conclusões nesta população.

Tabela 9: Resultados de eficácia em BGB-A317-309 (Conjunto de Análise ITT) – Análise Atualizada

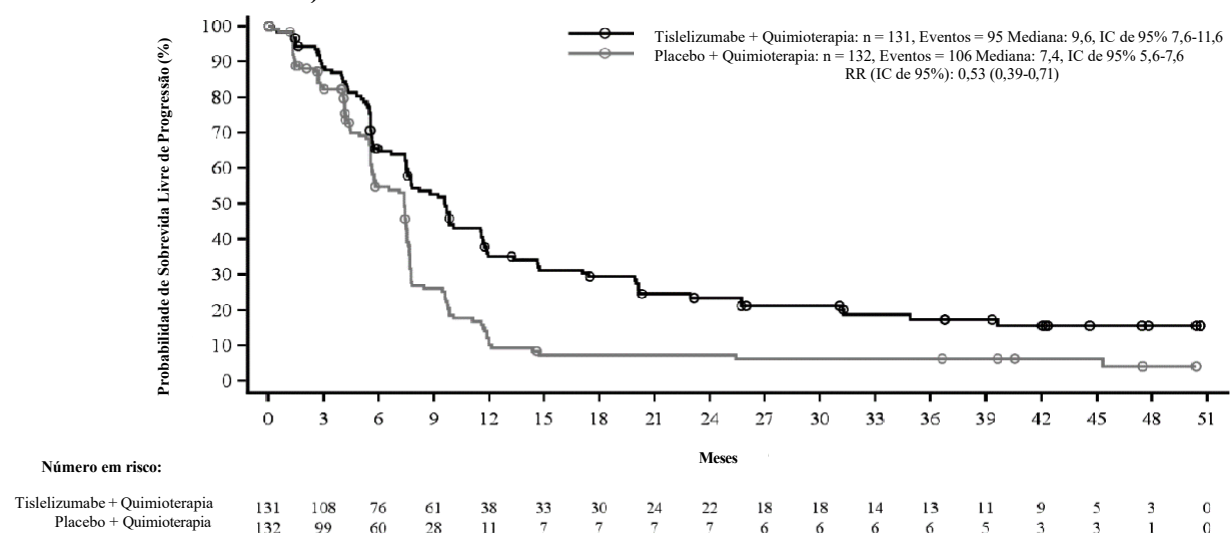
<i>Endpoint</i>	Tislelizumabe + Quimioterapia (n=131)	Placebo + Quimioterapia (n=132)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) pelo CRI		
Eventos, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
SLP mediana (meses) (IC de 95%) ^a	9,6 (7,6; 11,6)	7,4 (5,6; 7,6)
Razão de risco estratificada (IC de 95%) ^b	0,53 (0,39; 0,71)	
Sobrevida Global (SG)		
Óbitos, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^a	45,3 (33,4; NE)	31,8 (25,0; NE)
Razão de risco estratificada (IC de 95%) ^b	0,73 (0,51; 1,05)	

Abreviações: NE = não estimável; SG = sobrevida global; IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão.

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

^b Estratificado por gênero (masculino *versus* feminino) e *status* de metástases hepáticas (com *versus* sem).

Figura 14: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP em BGB-A317-309 por CRI (Conjunto de Análise ITT) – Análise Atualizada



* Quimioterapia = Gencitabina + Cisplatina.

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 equilíbrio 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 $\leq$ LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $>1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST, n=396), insuficiência hepática moderada (bilirrubina $>1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST, n=12) ou insuficiência hepática grave (bilirrubina $>3 \times$ LSN e qualquer AST, n = 2), em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina $\leq$ LSN e AST $\leq$ LSN, n=2.182). Com base no número limitado de pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina $>3 \times$ 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 registrados 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 imunossuppressores 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”).

Em pacientes com doença autoimune pré-existente (DAP), dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após a terapia com inibidores de pontos de controle imunológico pode ser maior em comparação com o risco em pacientes sem DAP pré-existente. Além disso, surtos da DAP subjacente foram frequentes, mas a maioria foi leve e controlável.

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 10 (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 10 (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 10 (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, pródrômo 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 10 (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 10 (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

Hipofisite foi relatado em pacientes tratados com tislelizumabe. 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 ≥ 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 10 (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 relatadas em 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 10 (consulte o item “Posologia e Modo de Usar”).

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.

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.

Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis imunomediada

Foram observados casos de síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis (manifestando-se como uma sobreposição de duas ou das três condições), alguns com desfecho fatal, com tislelizumabe. O reconhecimento precoce e o manejo agressivo são essenciais para reduzir a morbidade associada e o risco de mortalidade (consulte “Posologia e Modo de Usar”).

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 10 (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 leptomeningeas 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.

TEVIMBRA® deve ser diluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para infusão. Isso deve ser levado em consideração em pacientes com dieta com restrição de sódio.

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.

Polissorbato 20

Tevimbra® contém polissorbato 20

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 20 em cada mL de concentrado, o que equivale a 4 mg em dois frascos-ampola de 10 mL de uma infusão única de TEVIMBRA®. Polissorbatos podem causar reações alérgicas. Pacientes com alergias conhecidas devem ser considerados.

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 seu 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. Para CPCNP ressecável, durante a fase de tratamento adjuvante, a dose recomendada de Tevimbra é 400 mg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada 6 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 consultada 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.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante do CPCNP ressecável, os pacientes devem ser tratados com Tevimbra neoadjuvante (200 mg a cada 3 semanas) em combinação com quimioterapia por 3 ou 4 ciclos ou até a progressão da doença que impeça a cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com Tevimbra (400 mg a cada 6 semanas) como monoterapia por até 8 ciclos ou até a recorrência da doença, metástase 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 10.

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

Tabela 10: 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} 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

		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 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 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 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 $3 \times$ linha de base ou $>1,5$ a $3 \times$ 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
Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis ⁴	Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
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. 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, 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). O grau de hipofisite está de acordo com NCI-CTCAE v5.0.

² Retomar em pacientes com resolução completa ou parcial (graus 0 a 1) após redução gradual do corticosteroide ao longo de pelo menos um mês. 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.

⁴ Pode se apresentar como uma sobreposição de duas ou das três condições. O grau CTCAE mais grave entre os eventos individuais deve ser considerado para determinar a modificação de tratamento 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”). Os dados disponíveis para pacientes com 75 anos ou mais são muito limitados para tirar conclusões.

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 micron.

No tratamento do CPCNP ressecável, o TEVIMBRA® deve ser administrado inicialmente na fase neoadjuvante, em dose de 200 mg. Na sequência, na fase adjuvante, deve-se administrar a dose inicial de 400 mg ao longo de 90 minutos. Se bem tolerada, a segunda infusão pode ser realizada em 60 minutos; e, caso também seja bem tolerada, as infusões subsequentes poderão ser administradas em 30 minutos.

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. Inspeção cada frasco visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não use um frasco se a solução estiver turva ou se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.
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 micron ou 0,22 micron em linha ou filtro adicional, com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm².
2. Para 200 mg uma vez a cada 3 semanas, a primeira infusão deve ser administrada em 60 minutos. Se bem tolerado, as infusões subsequentes podem ser administradas em 30 minutos.

Para 400 mg uma vez a cada 6 semanas, usada como tratamento adjuvante após a dose neoadjuvante de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, para tratar CPCNP ressecável, a infusão inicial pode ser administrada durante 90 minutos. Se bem tolerada, a segunda infusão pode ser administrada em 60 minutos. Se a segunda infusão for bem tolerada, as infusões subsequentes poderão 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 1952 pacientes com múltiplos tipos de tumores que receberam 200 mg de tislelizumabe a cada 3 semanas. As reações

adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram anemia (27,7%), aumento da aspartato aminotransferase (24,7%), fadiga (24,6%) e alanina aminotransferase elevada (22,0%). As reações adversas Grau 3/4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram anemia (4,8%), aumento da aspartato aminotransferase (3,7%), pneumonia (3,6%), hiponatremia (2,9%), aumento da bilirrubina sanguínea (2,8%), hipertensão (2,4%) e fadiga (2,1%). 1,0% dos pacientes apresentaram reações adversas que levaram ao óbito. As reações adversas que levaram ao óbito foram pneumonia (0,61%), pneumonite (0,10%), hepatite (0,10%), trombocitopenia (0,05%) função hepática anormal (0,07%), dispneia (0,05%) e apetite reduzido (0,05%). Entre os 1952 pacientes, 40,7% foram expostos ao tislelizumabe por mais de 6 meses e 24,7% foram expostos por mais de 12 meses.

Tislelizumabe como terapia de combinação

A segurança de tislelizumabe administrado em combinação com quimioterapia é baseada em dados de 1950 pacientes em vários tipos de tumores que receberam 200 mg de tislelizumabe a cada 3 semanas, com exceção do estudo BGB A317-315 em que os pacientes também receberam tislelizumabe na dose de 400 mg uma vez a cada 6 semanas como tratamento adjuvante após terapia neoadjuvante e cirurgia.CPCNP. As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram neutropenia (71,6%), anemia (67,2%), trombocitopenia (48,7%), náusea (43,3%), fadiga (40,8%), diminuição do apetite (40,1%), aumento da alanina aminotransferase (30,6%), aumento da aspartato aminotransferase (30,3%), erupção cutânea (21,4%) e diarreia (20,3%). As reações adversas Grau 3/4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram neutropenia (45,2%), anemia (14,5%), trombocitopenia (14,1%), hiponatremia (4,6%), hipocalemia (4,5%), fadiga (4,2%), pneumonia (4,0%), linfopenia (3,1%), erupção cutânea (2,9%), diminuição do apetite (2,6%), aumento da aspartato aminotransferase (2,2%), aumento da alanina aminotransferase (2,1%). 1,3% dos pacientes apresentaram reações adversas que levaram ao óbito. As reações adversas que levaram ao óbito foram pneumonia (0,50%), pneumonite (0,30%), dispneia (0,20%), miocardite (0,20%), hepatite (0,05%), trombocitopenia (0,05%), colite (0,05%), hipocalemia (0,05%) e miosite (0,05%). Entre os 1950 pacientes, 56,5% foram expostos ao tislelizumabe por 6 meses ou mais, e 31,9% 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 = 1952) e em combinação com quimioterapia (N = 1950) são apresentadas na Tabela 11. 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 ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito 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 11: Reações adversas com TEVIMBRA® como monoterapia (N = 1952) e em combinação com quimioterapia (N = 1950)

	TEVIMBRA® como monoterapia N = 1952	TEVIMBRA® em combinação com quimioterapia N = 1950
Reações adversas	Categoria de frequência (todos os graus)	Categoria de frequência (todos os graus)
Infecções e infestações		
Pneumonia ¹	Comum*	Muito Comum*
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Anemia ²	Muito comum	Muito comum

Trombocitopenia ³	Muito 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
Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis	#	Incomum*
Distúrbios endócrinos		
Hipotireoidismo ⁶	Muito comum	Muito comum
Hipertireoidismo ⁷	Comum	Comum
Tireoidite ⁸	Comum	Incomum
Insuficiência adrenal ⁹	Incomum	Incomum
Hipofisite ¹⁰	Incomum	Incomum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Hiperglicemia ¹¹	Comum	Muito Comum
Hiponatremia ¹²	Comum	Muito comum
Hipocalcemia ¹³	Comum	Muito comum*
Diabetes mellitus ¹⁴	Incomum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Síndrome de Guillain-Barré	Rara	Rara
Encefalite ¹⁵	#	Rara
Miastenia grave	#	Rara
Distúrbios oculares		
Uveíte ¹⁶	Incomum	Incomum
Distúrbios cardíacos		
Miocardite ¹⁷	Incomum	Comum
Pericardite	Incomum	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	Muito Comum	Muito comum
Estomatite ²¹	Comum	Muito comum
Pancreatite ²²	Incomum	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	Muito Comum
Vitiligo ²⁶	Incomum	Incomum
Eritema multiforme	Incomum	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	#
Necrólise epidérmica tóxica ²⁷	Desconhecida*	Desconhecida*
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Artralgia	Comum	Muito Comum
Mialgia	Comum	Comum
Miosite ²⁸	Incomum	Incomum*
Artrite ²⁹	Incomum	Comum
Distúrbios renais e urinários		
Nefrite ³⁰	Incomum	Incomum
Cistite não infecciosa ³¹	Rara	#
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga ³²	Muito comum	Muito comum
Pirexia ³³	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 ³⁴	Muito comum	Muito comum
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Comum	Comum
Aumento da creatinina sanguínea	Comum	Muito Comum
Lesões, intoxicação e complicações do procedimento		
Reação relacionada à infusão ³⁵	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 <i>Pneumocystis jirovecii</i> , aspergilose broncopulmonar, pneumonia por cândida, pneumonia micoplasmática, pneumonia estafilocócica e pneumonia viral. ² Anemia inclui os TPs de anemia e diminuição da hemoglobina. ³ Trombocitopenia inclui os TPs de trombocitopenia, diminuição da contagem de plaquetas e trombocitopenia imune. 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, aumento do anticorpo antitireoidiano, hipotireoidismo imunomediado, hormônios tireoidianos reduzidos, tiroxina reduzida, 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 diminuição do hormônio estimulante da tireoide no sangue, hipertireoidismo, hipertireoidismo imunomediado, aumento da tiroxina livre, aumento da tiroxina, tri-iodotironina livre elevada e aumento da tri-iodotironina.
- ⁸ Tireoidite inclui os TPs de tireoidite, tireoidite autoimune, tireoidite imunomediada, tireoidite silenciosa e tireoidite subaguda.
- ⁹ Insuficiência adrenal inclui os TPs de doença de Addison, insuficiência adrenal, deficiência de glicocorticoide, insuficiência adrenal imunomediada, insuficiência adrenal primária 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, cetoacidose diabética, cetose diabética, cetoacidose, diabetes mellitus tipo 1, e diabetes autoimune latente em adultos.
- ¹⁵ Encefalite inclui o TP de encefalite imunomediada.
- ¹⁶ Uveíte inclui os TPs de coriorretinite e iridociclite, uveíte e irite.
- 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, erosão da mucosa oral e úlcera aftosa.
- ²² Pancreatite inclui os TPs de pancreatite, aumento da amilase, aumento da lipase e pancreatite aguda.
- ²³ Colite inclui os TPs de colite autoimune, colite, colite ulcerativa e enterocolite imunomediada.
- ²⁴ Hepatite inclui os TPs de hepatite, lesão hepática induzida por medicamentos, hepatotoxicidade, função hepática anormal, hepatite imunomediada e lesão hepática e hepatite autoimune.
- ²⁵ Erupção cutânea inclui os TPs de erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, eczema, erupção cutânea eritematosa, dermatite, dermatose neutrofílica febril aguda, dermatite autoimune, dermatite alérgica, dermatite esfoliativa, 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, eritema nodoso e penfigoide.
- ²⁶ Vitiligo inclui os TPs de vitiligo, despigmentação da pele com leucoderma, hipopigmentação da pele.
- ²⁷ Experiência pós-comercialização.
- ²⁸ Miosite inclui os TPs de miosite, rabdomiólise e miosite imunomediada.
- ²⁹ Artrite inclui os TPs de artrite, poliartrite e artrite de poliartrite imunomediada.
- ³⁰ Nefrite inclui os TPs de nefrite, glomeruloesclerose segmentar focal, glomerulonefrite membranosa, distúrbio renal imunomediado, e nefrite tubulointersticial e nefrite imunomediada.
- ³¹ Cistite não infecciosa inclui PTs de cistite não infecciosa e cistite imuno-mediada. Casos de cistite imuno-mediada foram relatados no período pós-comercialização.
- ³² Fadiga inclui os TPs de fadiga, astenia, mal-estar, descondição físico e letargia.
- ³³ Pirexia inclui os TPs de pirexia e aumento da temperatura corporal e pirexia.
- ³⁴ Aumento da bilirrubina sanguínea inclui os TPs de aumento da bilirrubina sanguínea, aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina sanguínea não conjugada e hiperbilirrubinemia.
- ³⁵ Reação relacionada à infusão inclui os TPs de reação relacionada à infusão e erupção cutânea, calafrios, edema da córnea, dermatite alérgica, erupção medicamentosa, hipersensibilidade medicamentosa, edema facial, inchaço gengival, edema laríngeo, obstrução laríngea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, edema labial, inchaço labial, inchaço bucal, prurido alérgico, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa, rinite alérgica, inchaço facial, edema da língua, hipersensibilidade tipo I, urticária, reação relacionada à infusão e reação de hipersensibilidade relacionada à infusão.

*incluindo resultados fatais.

Não relatados neste contexto agrupado.

9.3 Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações sobre reações adversas medicamentosas 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 5,1% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (1,3%), Grau 2 (2,1%), Grau 3 (1,3%), Grau 4 (0,3%) e Grau 5 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 4,1 meses (intervalo: 1,0 dia a 55,0 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 2,8 meses (intervalo: 7,0 dias a 33,7 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 1,8% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 1,9% dos pacientes. A pneumonite foi resolvida em 47,0% dos pacientes.

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a pneumonite ocorreu com mais frequência em pacientes com histórico de radiação torácica anterior (8,4%) do que em pacientes que não receberam radiação torácica anterior (3,6%).

Pneumonite ocorreu em 11,2% dos pacientes com CPCNP tratados com tislelizumabe em combinação com quimioterapia. Em pacientes com CPCNP tratados com tislelizumabe em monoterapia, a pneumonite ocorreu em 8,3% dos pacientes.

Hepatite imunomediada

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

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 22,0 dias (intervalo: 1,0 dia a 4,1 meses), e a duração mediana do início até a resolução foi de 1,1 meses (intervalo: 6,0 dias a 6,6 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,3% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,8% dos pacientes devido à hepatite imunomediada. A hepatite foi resolvida em 60,9% dos pacientes.

Reações adversas cutâneas imunomediadas

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, reações adversas cutâneas imunomediadas ocorreram em 12,6% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (7,7%), Grau 2 (3,7%), Grau 3 (1,0%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,5 meses (intervalo: 1,0 dia a 36,1 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 1,1 meses (intervalo: 1,0 dia a 36,7 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes, e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 1,3% dos pacientes. As reações adversas cutâneas foram resolvidas em 72,0% 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 0,6% dos pacientes, incluindo eventos Grau 2 (0,4%) e Grau 3 (0,2%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 16,0 meses (intervalo: 6,0 dias a

26,5 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 28,0 dias (intervalo: 9,0 dias a 26,7 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,4% dos pacientes. A colite foi resolvida em 81,8% dos pacientes.

Miosite/rabdomiólise imunomediada

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

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 1,5 meses (intervalo: 15,0 dias a 39,3 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 0,2% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,5% dos pacientes. A miosite/rabdomiólise foi resolvida em 75,0% dos pacientes.

Distúrbios da tireoide

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo:

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o hipotireoidismo ocorreu em 13,8% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (6,4%), Grau 2 (7,3%), Grau 3 (0,1%) e Grau 4 (0,1%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 4,0 meses (intervalo: 1,0 dia a 29,9 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 2,1 meses (intervalo: 2,0 dias a 27,0 meses). Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,6% dos pacientes. O hipotireoidismo foi resolvido em 36,4% dos pacientes.

Hipertireoidismo:

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o hipertireoidismo ocorreu em 5,1% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (4,4%) e Grau 2 (0,7%).

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 2,1 meses (intervalo: 6,0 dias a 39,4 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 1,4 meses (intervalo: 8,0 dias a 22,1 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,3% dos pacientes. O hipertireoidismo foi resolvido em 77,0% dos pacientes.

Tireoidite:

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

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 2,0 meses (intervalo: 14,0 dias a 20,7 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 2,0 meses (intervalo: 20,0 dias a 15,3 meses). Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,2% dos pacientes. A tireoidite foi resolvida em 38,1% dos pacientes.

Insuficiência adrenal

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a insuficiência adrenal ocorreu em 0,5% dos pacientes, incluindo eventos 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 10,3 meses (intervalo: 1,4 a 16,9 meses). A duração mediana do início à resolução foi 1,9 meses (intervalo: 30,0 dias a 13,6 meses). Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,4% dos pacientes. A insuficiência adrenal foi resolvida em 30,0% dos pacientes.

Hipofisite

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, a hipofisite (Grau 2) ocorreu em 0,3% dos pacientes.

O tempo mediano desde a primeira dose e o início do evento foi de 9,0 meses (intervalo: 22,0 dias a 16,2 meses). A duração mediana do início à resolução foi 2,3 meses (apenas 1 evento resolvido). Tislelizumabe não foi descontinuado permanentemente em nenhum paciente e o tratamento com tislelizumabe não foi interrompido em nenhum paciente. A hipofisite foi resolvida em 20,0% dos pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, o diabetes mellitus tipo 1 ocorreu em 0,6% dos pacientes, incluindo eventos Grau 1 (0,1%), 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 6,5 meses (intervalo: 1,1 meses a 36,1 meses). A duração mediana do início à resolução foi de 22,0 dias (intervalo: 5,0 dias a 3,6 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,2% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,2% dos pacientes. O diabetes mellitus tipo 1 foi resolvido em 8,3% dos pacientes.

Nefrite imunomediada e disfunção renal

Em pacientes tratados com tislelizumabe como monoterapia, nefrite imunomediada e disfunção renal ocorreram em 0,2% 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 dias a 12,1 meses). A duração mediana do início à resolução foi 9,0 dias (o mesmo para 2 eventos resolvidos). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,1% pacientes. Nefrite imunorrelacionada e 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 (0,4%), Grau 2 (0,2%), 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 33,6 meses), e a duração mediana do início à resolução foi de 1,2 meses (intervalo: 4,0 dias a 15,6 meses). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,4% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,4% dos pacientes. A miocardite foi resolvida em 60,0% dos pacientes.

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

Efeitos da classe de inibidores de pontos de controle imunológico

Foram relatados casos das seguintes reações adversas durante o tratamento com outros inibidores de pontos de controle imunológico, que também podem ocorrer durante o tratamento com tislelizumabe: insuficiência exócrina pancreática.

Reações relacionadas à infusão

Em pacientes tratados com tislelizumabe em monoterapia, reações relacionadas à infusão ocorreram em 3,0% dos pacientes, incluindo eventos Grau 3 (0,1%). Tislelizumabe foi descontinuado permanentemente em 0,1% dos pacientes e o tratamento com tislelizumabe foi interrompido em 0,1% 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, 4,4% para diminuição da hemoglobina, 0,9% para diminuição de leucócitos, 8,9% para diminuição de linfócitos, 0,2% para aumento de linfócitos, 2,1% para diminuição de neutrófilos, 1,3% para diminuição de plaquetas, 2,6% para aumento da alanina aminotransferase, 0,3% para diminuição da albumina, 2,7% para aumento da fosfatase alcalina, 4,8% para aumento da aspartato aminotransferase, 2,8% para aumento da bilirrubina, 1,9% para aumento da creatina quinase, 1,2% para aumento da creatinina, 4,4% para glicose elevada, 0,5% para glicose reduzida, 0,9% para aumento do potássio, 2,9% para diminuição do potássio, 0,1% para aumento do sódio, 6,5% 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: 14,2% para diminuição da hemoglobina, 23,3% para diminuição de leucócitos, 17,9% para diminuição de linfócitos, 0,1% para aumento de linfócitos, 47,2% para

diminuição de neutrófilos, 14,1% para diminuição de plaquetas, 3,5% para aumento da alanina aminotransferase, 0,5% para diminuição da albumina, 0,8% para aumento da fosfatase alcalina, 3,1% para aumento da aspartato aminotransferase, 2,0% para aumento da bilirrubina, 2,3% para aumento da creatina quinase, 1,8% para aumento da creatinina, 0,5% para diminuição da glicose, 1,2% para aumento da glicose, 1,3% para aumento do potássio, 7,6% para diminuição do potássio, 0,3% para aumento do sódio, 11,5% para diminuição do sódio.

Imunogenicidade

De 3614 pacientes avaliáveis quanto aos anticorpos antimedicação (ADA) 21,1% dos pacientes apresentaram resultado positivo para ADA decorrente do tratamento, e anticorpos neutralizantes (NABs) foram detectados em 0,9% 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, como monoterapia ou em combinação com quimioterapias (incluindo 400 mg uma vez a cada 6 semanas no contexto adjuvante em CPCNP ressecável) 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 52,5% vs. 42,1%, eventos adversos graves (EAGs) 39,0% vs. 31,8%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento com tislelizumabe 12,3% vs. 11,4% (para monoterapia); EAs Grau ≥ 3 80,0% vs. 78,6%, EAGs 43,3% vs. 41,0%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento com tislelizumabe 13,6% vs. 13,5% (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
Avenida Doutor Chucri Zaidan, 1649 – Torre A, conj.
292 São Paulo – SP
CNPJ: 30.763.301/0003-08

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 08000474711

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (19/10/2026)

