

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizveni 100 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di tislelizumab.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di tislelizumab.

Tislelizumab è una variante di anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina G4 (IgG4) Fc-ingegnerizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese ricombinanti.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra.

La soluzione ha un pH di circa 6,5 e un'osmolalità da circa 270 a 330 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Tizveni, in combinazione con pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da cancro al polmone non a piccole cellule non squamoso i cui tumori presentano l'espressione di PDL1 su  $\geq 50\%$  di cellule tumorali senza mutazione positiva di EGFR o di ALK e che hanno:

- NSCLC localmente avanzato e non sono candidabili alla resezione chirurgica o alla radiochemioterapia a base di platino, o
- NSCLC metastatico.

Tizveni, in combinazione con carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da cancro polmonare non a piccole cellule squamoso che hanno:

- NSCLC localmente avanzato e non sono candidabili alla resezione chirurgica o alla radiochemioterapia a base di platino, o
- NSCLC metastatico.

Tizveni come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo una precedente chemioterapia a base di platino. I pazienti affetti da NSCLC EGFR mutato o ALK positivo devono aver ricevuto anche terapie mirate prima di assumere tislelizumab.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tizveni deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

I pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso in prima linea devono essere valutati per il trattamento in base all'espressione di PD-L1 delle cellule tumorali, confermata da un test diagnostico *in vitro* certificato (vedere paragrafo 5.1).

### Posologia

#### Tizveni in monoterapia

La dose raccomandata di Tizveni è 200 mg somministrata mediante infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane.

#### Terapia di combinazione con Tizveni

La dose raccomandata di Tizveni è di 200 mg somministrati per infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia.

Quando Tizveni e la chemioterapia vengono somministrati nello stesso giorno, Tizveni deve essere assunto prima della chemioterapia. Per il dosaggio e per le raccomandazioni sull'utilizzo dei corticosteroidi come premedicazione per la prevenzione delle reazioni avverse legate alla chemioterapia, si deve fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del prodotto chemioterapico.

#### Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati con Tizveni fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile.

#### Ritardo o sospensione della dose (vedere anche paragrafo 4.4)

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di Tizveni in monoterapia o in terapia combinata. Tizveni deve essere sospeso o interrotto, come descritto nella Tabella 1.

Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

**Tabella 1 Modifiche del trattamento raccomandate per Tizveni**

Reazione avversa immuno-correlata	Gravità <sup>1</sup>	Modifica del trattamento con Tizveni
Polmonite	Grado 2	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 2 ricorrente; grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Epatite	ALT o AST da >3 a 8 x ULN o bilirubina totale da >1,5 a 3 x ULN	Sospendere <sup>2,3</sup>
	ALT or AST >8 x ULN o bilirubina totale >3 x ULN	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Eruzione cutanea	Grado 3	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>

Gravi reazioni cutanee avverse (SCAR)	Sospetto di SCAR, comprese SJS o NET	Sospendere <sup>2,3</sup> Per sospetto di SJS o NET, non riprendere a meno che SJS/NET non siano state escluse durante consultazione con specialisti appropriati.
	SCAR confermate, comprese SJS o NET	Interrompere in modo permanente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Miosite/rabdomiolisi	Grado 2 o 3	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Ipotiroidismo	Grado 2, 3 o 4	L'ipotiroidismo può essere gestito con una terapia sostitutiva senza interrompere il trattamento.
Iperitiroidismo	Grado 3 o 4	Sospendere <sup>2</sup> Per grado 3 o 4, migliorato al grado $\leq 2$ e controllato con terapia anti-tiroidea, se indicato, la continuazione di Tizveni può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso.
Insufficienza surrenalica	Grado 2	Prendere in considerazione la sospensione del trattamento fino al controllo con TOS.
	Grado 3 o 4	Sospendere <sup>3</sup> Per grado 3 o 4, migliorato al grado $\leq 2$ e controllato con TOS, se indicato, la continuazione di Tizveni può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso. <sup>3</sup>
Ipofisite	Grado 2	Prendere in considerazione la sospensione del trattamento fino al controllo con TOS.
	Grado 3 o 4	Sospendere <sup>2,3</sup> Per grado 3 o 4, migliorato al grado $\leq 2$ e controllato con TOS, se indicato, la continuazione di Tizveni può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso. <sup>3</sup>
Diabete mellito di tipo 1	Diabete mellito di tipo 1 associato a iperglicemia di grado $\geq 3$ (glucosio $>250$ mg/dL o $>13,9$ mmol/L) o associato alla chetoacidosi	Sospendere Per grado 3 o 4, migliorato al grado $\leq 2$ con terapia insulinica, se indicato, la continuazione di Tizveni può essere considerata una volta raggiunto il controllo metabolico. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso.
Nefrite con disfunzione renale	Grado 2 (creatinina $>1,5$ a $3$ x basale o $>1,5$ a $3$ x ULN)	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 3 (creatinina $>3$ x basale o da $>3$ a $6$ x ULN) o grado 4 (creatinina $>6$ x ULN)	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Miocardite	Grado 2, 3 o 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>

Tossicità neurologiche	Grado 2	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Pancreatite	Pancreatite di grado 3 o di grado 3 o 4, livelli di amilasi o lipasi sieriche aumentati (>2 x ULN)	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Grado 3	Sospendere <sup>2,3</sup>
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente <sup>3</sup>
<b>Altre reazioni avverse al farmaco</b>		
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1	Considerare la premedicazione per la profilassi delle reazioni all'infusione successiva. Ridurre la velocità di infusione del 50%.
	Grado 2	Interrompere l'infusione. Riprendere l'infusione, se si risolve o diminuisce al grado 1, e ridurre la velocità di infusione del 50%.
	Grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente
<p>ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, TOS = terapia ormonale sostitutiva, SJS = sindrome Stevens-Johnson, NET = necrolisi epidermica tossica, ULN = limite superiore del valore normale</p> <p><sup>1</sup> I gradi di tossicità sono in conformità alla versione 4.0 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v4.0). Il grado dell'ipofisite viene definito in conformità con i criteri NCI-CTCAE v 5.0.</p> <p><sup>2</sup> Riprendere nei pazienti con una risoluzione completa o parziale (grado da 0 a 1) dopo riduzione dei corticosteroidi nell'arco di almeno 1 mese. Interrompere in modo permanente, se non si è verificata alcuna risoluzione completa o parziale entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con corticosteroidi, o in caso di incapacità di ridurre il prednisone a <math>\leq 10</math> mg/die (o equivalente) entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con corticosteroidi.</p> <p><sup>3</sup> È consigliabile una dose iniziale di 1 a 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un periodo di riduzione della dose a <math>\leq 10</math> mg/die (o equivalente) nell'arco di almeno 1 mese, ad eccezione della polmonite, in tal caso si raccomanda una dose iniziale da 2 a 4 mg/kg/die.</p>		

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tizveni nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### *Anziani*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con  $\geq 65$  anni di età (vedere paragrafo 4.8).

#### *Compromissione renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati provenienti da pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per dare raccomandazioni di dosaggio per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I dati provenienti da pazienti con compromissione epatica severa sono troppo limitati per dare raccomandazioni di dosaggio per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Tizveni è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato mediante infusione e non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La prima infusione deve essere somministrata durante un periodo di 60 minuti. Se questa è ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate durante un periodo di 30 minuti. L'infusione deve essere somministrata tramite una linea endovenosa contenente un filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron.

Non devono essere miscelati o co-somministrati altri farmaci attraverso la stessa linea di infusione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Scheda per il Paziente

Ai pazienti trattati con Tizveni deve essere consegnata la scheda per il paziente per informarli dei rischi di reazioni avverse immuno-correlate durante la terapia con Tizveni (vedere anche il Foglio Illustrativo).

Il medico prescrittore deve discutere con il paziente i rischi di reazioni avverse immuno-correlate durante la terapia con Tizveni.

#### Reazioni avverse immuno-correlate

Sono state riportate reazioni avverse immuno-correlate, inclusi i casi fatali, durante il trattamento con tislelizumab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi eventi è migliorata con l'interruzione di tislelizumab, la somministrazione di corticosteroidi e/o terapie di supporto. Sono state segnalate anche reazioni avverse immuno-correlate dopo l'ultima dose di tislelizumab. Possono manifestarsi contemporaneamente reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un sistema corporeo.

Per le reazioni avverse immuno-correlate sospette, si deve garantire un'adeguata valutazione per confermare l'eziologia o escludere eziologie alternative, incluse le infezioni. Sulla base della gravità della reazione avversa, tislelizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). Sulla base di dati limitati provenienti da studi clinici, la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici può essere presa in considerazione nei pazienti in cui le reazioni avverse immuno-correlate non sono controllate con l'uso di corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Al miglioramento al grado  $\leq 1$ , una riduzione graduale dei corticosteroidi deve essere iniziata e proseguita per almeno 1 mese.

#### Polmonite immuno-correlata

La polmonite immuno-correlata, inclusi i casi fatali, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite. I pazienti con sospetta polmonite devono essere valutati con esami di diagnostica per immagini e devono essere escluse altre eziologie infettive o correlate a malattie.

I pazienti con polmonite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

#### Epatite immuno-correlata

L'epatite immuno-correlata, inclusi i casi fatali, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite e alterazioni nella funzionalità epatica. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti al basale e periodicamente durante il trattamento.

I pazienti con epatite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

#### Reazioni cutanee immuno-correlate

L'eruzione cutanea o la dermatite immuno-correlata sono state riportate nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni cutanee sospette e le altre cause devono essere escluse. Sulla base della gravità delle reazioni cutanee avverse, tislelizumab deve essere sospeso o interrotto in modo permanente come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati casi di gravi reazioni cutanee avverse (SCARs) nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni o sintomi di SCARs (ad es., prodromo di febbre, sintomi simil-influenzali, lesioni mucosali o eruzione cutanea progressiva) e le altre cause devono essere escluse. Per SCARs sospette (inclusi eritema multiforme [EM] grave, SJS o NET), tislelizumab deve essere interrotto e il paziente deve essere indirizzato alle cure di medici specializzati per la valutazione e il trattamento. Se sono confermate SCARs, inclusi SJS o TEN, tislelizumab deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

#### Colite immuno-correlata

La colite immuno-correlata, spesso associata alla diarrea, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di colite. Le eziologie infettive e correlate a malattie devono essere escluse.

I pazienti con colite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

#### Endocrinopatie immuno-correlate

Le endocrinopatie immuno-correlate, inclusi i disturbi della tiroide, insufficienza surrenale, ipofisite e diabete mellito di tipo 1, sono state segnalate nei pazienti trattati con tislelizumab. Queste possono richiedere la somministrazione di un trattamento di supporto, a seconda dello specifico disturbo endocrino. Nei casi di endocrinopatie immuno-correlate può essere necessaria la terapia ormonale sostitutiva (TOS) a lungo termine.

I pazienti con endocrinopatie immuno-correlate devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

#### Disturbi della tiroide

Sono stati segnalati disturbi della tiroide, inclusi la tiroidite, l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo, nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e come indicato in base alla valutazione clinica) per le modifiche della funzionalità tiroidea e per i segni clinici e i sintomi dei disturbi della tiroide. L'ipotiroidismo può essere gestito con la TOS senza interrompere il trattamento e senza ricorrere a corticosteroidi. L'ipertiroidismo può essere gestito in modo sintomatico (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza surrenalica

L'insufficienza surrenalica è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione surrenalica e dei livelli ormonali. I corticosteroidi e la TOS devono essere somministrati come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

#### Ipofisite

L'ipofisite è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipofisite/ipopituitarismo. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione ipofisaria e dei livelli ormonali. I corticosteroidi e la TOS devono essere somministrati come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

### Diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1, inclusa la chetoacidosi diabetica, è stato segnalato nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per l'iperglicemia e per gli altri segni e sintomi del diabete. Per il diabete di tipo 1 deve essere somministrata l'insulina. Nei pazienti con grave iperglicemia o chetoacidosi (grado  $\geq 3$ ), tislelizumab deve essere sospeso e deve essere somministrato un trattamento anti-iperglicemico (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con tislelizumab può essere ripreso una volta raggiunto il controllo metabolico.

### Nefrite immuno-correlata con disfunzione renale

La nefrite immuno-correlata con disfunzione renale è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per le modifiche della funzionalità renale (elevata creatinina sierica), e le altre cause di disfunzione renale devono essere escluse.

I pazienti con nefrite immuno-correlata con disfunzione renale devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

### Altre reazioni avverse immuno-correlate

Altre reazioni avverse immuno-correlate, clinicamente importanti sono state riportate con tislelizumab: miosite, miocardite, artrite, polimialgia reumatica, pericardite e sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che hanno manifestato altre reazioni avverse immuno-correlate devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

### Rigetto di trapianto di organo solido

Si è verificato un rigetto di trapianto di organo solido in studi post-marketing nei pazienti trattati con inibitori della proteina PD-1. Il trattamento con tislelizumab può aumentare il rischio di rigetto nei destinatari di trapianto di organi solidi. In questi pazienti si deve prendere in considerazione il beneficio del trattamento con tislelizumab rispetto al rischio di possibile rigetto d'organo.

### Reazioni correlate all'infusione

Gravi reazioni correlate all'infusione (grado 3 o superiore) sono state segnalate nei pazienti trattati con tislelizumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di reazioni correlate all'infusione.

Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

### Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: punteggio di performance secondo l'ECOG al basale superiore o pari a 2; metastasi cerebrali o leptomeningee attive; malattia autoimmune attiva o anamnesi di malattia autoimmune che può avere una recidiva; qualsiasi condizione che richieda un trattamento sistemico con corticosteroidi ( $>10$  mg/die di prednisone o equivalente) o con altri immunosoppressori nei 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; HIV attiva o non trattata; epatite B non trattata o portatori di epatite C; anamnesi di malattia polmonare interstiziale; somministrazione di vaccino vivo entro i 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; infezione che richiede terapia sistemica nei 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; anamnesi di grave ipersensibilità a un altro anticorpo monoclonale. In assenza di dati, tislelizumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta considerazione del potenziale beneficio/rischio su base individuale.

### Pazienti che seguono una dieta povera di sodio

Ogni ml di questo farmaco contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) di sodio. Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per ogni flaconcino da 10 ml equivalente allo 0,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Tislelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, eliminato dalla circolazione attraverso il catabolismo. Di conseguenza, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacocinetica. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica di tislelizumab.

L'uso di corticosteroidi e altri immunosoppressori sistemici al basale, prima di iniziare il trattamento con tislelizumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di un corticosteroide sistemico (10 mg/die di prednisone o equivalente), deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia. Tuttavia, i corticosteroidi sistemici e gli altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio di tislelizumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4). I corticosteroidi possono essere utilizzati anche come premedicazione, quando tislelizumab è usato in combinazione con la chemioterapia, come profilassi antiemetica e/o per alleviare le reazioni avverse correlate alla chemioterapia.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/Contracezione

Tislelizumab non deve essere usato in donne in età fertile che non adottino un metodo contraccettivo efficace a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tislelizumab. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci (metodi che si traducono in tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di tislelizumab.

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi sull'uso di tislelizumab in donne in gravidanza. Sulla base del suo meccanismo di azione, tislelizumab può causare danni al feto se somministrato a una donna in stato di gravidanza.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con tislelizumab. Tuttavia, nei modelli murini della gravidanza, è stato dimostrato che il blocco di segnalazione di PD-1/PD-L1 interrompe la tolleranza per il feto e comporta un aumento della perdita fetale.

È noto che le IgG4 umane (immunoglobuline) attraversano la barriera placentare. Pertanto, tislelizumab, essendo una variante IgG4, può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Le donne devono essere informate sui potenziali rischi per il feto.

Tislelizumab non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tislelizumab.

#### Allattamento

Non è noto se tislelizumab sia escreto nel latte materno. I suoi effetti su neonati/lattanti allattati al seno e sulla produzione di latte non sono noti.

A causa delle reazioni avverse gravi nei neonati/lattanti allattati al seno derivanti da Tizveni, le donne devono essere avvertite di non allattare al seno durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

## Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di tislelizumab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo con tislelizumab. Sulla base di uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 3 mesi, non sono emersi effetti rilevanti sugli organi riproduttivi maschili e femminili in scimmie cynomolgus quando tislelizumab è stato somministrato a dosi di 3, 10 o 30 mg/kg ogni 2 settimane per 13 settimane (7 somministrazioni di dosi) (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tizveni altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni pazienti hanno manifestato stanchezza a seguito della somministrazione di tislelizumab (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tislelizumab in monoterapia si basa sui dati aggregati in 1 534 pazienti affetti da diversi tipi di tumore che hanno ricevuto 200 mg di tislelizumab ogni 3 settimane. Le reazioni avverse più comuni sono state anemia (29,2%), stanchezza (22,9%) e aspartato aminotransferasi aumentata (20,9%). Le reazioni avverse di grado 3/4 più comuni sono state anemia (5,0%), polmonite (4,2%), iponatriemia (2,7%), aspartato aminotransferasi aumentata (2,6%), bilirubina ematica aumentata (2,0%), pneumonite (2,0%) e stanchezza (2,0%). L'1,2% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse che hanno portato al decesso. Le suddette reazioni avverse sono state polmonite (0,78%), epatite (0,13%), polmonite (0,07%), dispnea (0,07%), diminuzione dell'appetito (0,07%) e trombocitopenia (0,07%). Tra 1 534 pazienti, il 40,1% è stato esposto a tislelizumab per più di 6 mesi e il 22,2% vi è stato esposto per più di 12 mesi.

La sicurezza di tislelizumab somministrato in associazione alla chemioterapia si basa sui dati provenienti da 497 pazienti con NSCLC. Le reazioni avverse più comuni sono state anemia (88,3%), neutropenia (86,5%), trombocitopenia (67,0%), alanina aminotransferasi aumentata (46,1%), stanchezza (43,1%), aspartato aminotransferasi aumentata (42,3%), nausea (41,4%), diminuzione dell'appetito (40,6%) ed eruzione cutanea (26,4%). Le reazioni avverse di grado 3/4 più comuni sono state neutropenia (58,6%), trombocitopenia (18,3%), anemia (15,7%), infiammazione polmonare (5,0%), polmonite (3,4%), alanina aminotransferasi aumentata (3,2%), linfopenia (2,8%), eruzione cutanea (2,6%) e stanchezza (2,2%). L'1,6% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse che hanno portato al decesso. Le suddette reazioni avverse sono state polmonite (0,60%), dispnea (0,40%), miocardite (0,40%), polmonite (0,20%) e ipopotassiemia (0,20%). Tra i 497 pazienti, il 65,8% è stato esposto a tislelizumab per più di 6 mesi, e il 37,8% vi è stato esposto per più di 12 mesi.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel set di dati aggregati per i pazienti trattati con Tizveni in monoterapia (n = 1 534) e in associazione alla chemioterapia (n = 497) sono presentate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascun raggruppamento per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente. Per ogni reazione avversa viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2 Reazioni avverse con Tizveni in monoterapia (n=1 534) e in associazione alla chemioterapia (n=497)**

	<b>Tislelizumab in monoterapia n = 1 534</b>	<b>Tislelizumab più chemioterapia n = 497</b>
<b>Reazioni avverse</b>	<b>Categoria di frequenza (Tutti i gradi)</b>	<b>Categoria di frequenza (Tutti i gradi)</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		
Polmonite <sup>1</sup>	Comune*	Molto comune*
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Anemia <sup>2</sup>	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia <sup>3</sup>	Comune*	Molto comune
Neutropenia <sup>4</sup>	Comune	Molto comune
Linfopenia <sup>5</sup>	Comune	Molto comune
<b>Patologie endocrine</b>		
Ipotiroidismo <sup>6</sup>	Molto comune	Molto comune
Ipertiroidismo <sup>7</sup>	Comune	Molto comune
Tiroidite <sup>8</sup>	Comune	Non comune
Insufficienza surrenalica <sup>9</sup>	Non comune	-
Ipofisite <sup>10</sup>	Raro	-
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Iperglicemia <sup>11</sup>	Comune	Molto comune
Iponatriemia <sup>12</sup>	Comune	Molto comune
Ipocaliemia <sup>13</sup>	Comune	Molto comune*
Diabete mellito <sup>14</sup>	Non comune	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Sindrome di Guillain-Barré	-	Non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>		
Uveite <sup>15</sup>	Non comune	-
<b>Patologie cardiache</b>		
Miocardite <sup>16</sup>	Non comune	Comune*
Pericardite	Raro	-
<b>Disturbi vascolari</b>		
Iperensione <sup>17</sup>	Comune	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Tosse	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Comune*	Molto comune*
Polmonite <sup>18</sup>	Comune*	Molto comune*
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Nausea	Comune	Molto comune
Diarrea <sup>19</sup>	Comune	Molto comune
Stomatite <sup>20</sup>	Comune	Comune
Pancreatite <sup>21</sup>	Non comune	Non comune
Colite <sup>22</sup>	Non comune	Comune
<b>Patologie epatobiliari</b>		
Epatite <sup>23</sup>	Comune*	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Eruzione cutanea <sup>24</sup>	Molto comune	Molto comune
Prurito	Molto comune	Comune
Reazioni cutanee gravi <sup>25</sup>	Raro	-

<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Artralgia	Comune	Molto comune
Mialgia	Comune	Comune
Miosite <sup>26</sup>	Non comune	Non comune
Artrite <sup>27</sup>	Non comune	Comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>		
Nefrite <sup>28</sup>	Non comune	Non comune
Diminuzione dell'appetito	Molto comune*	Molto comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Stanchezza <sup>21</sup>	Molto comune	Molto comune
<b>Esami diagnostici</b>		
Aspartato aminotransferasi aumentata	Molto comune	Molto comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	Molto comune
Bilirubina ematica aumentata <sup>30</sup>	Molto comune	Molto comune
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	Molto comune
Aumento della creatinina ematica	Comune	Molto comune

<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>		
Reazione correlata a infusione <sup>31</sup>	Non comune	Comune
<sup>1</sup> La polmonite include i termini preferiti (PT) quali polmonite, infezione del tratto respiratorio inferiore, infezione batterica del tratto respiratorio inferiore, polmonite batterica, polmonite fungina e polmonite da pneumocystis jirovecii.		
<sup>2</sup> L'anemia include PT quali anemia e riduzione dell'emoglobina.		
<sup>3</sup> La trombocitopenia include PT quali trombocitopenia e riduzione della conta piastrinica.		
<sup>4</sup> La neutropenia include PT quali neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofili.		
<sup>5</sup> La linfopenia include PT quali linfopenia, riduzione della conta dei linfociti e diminuzione della percentuale dei linfociti.		
<sup>6</sup> L'ipotiroidismo include termini preferiti (PT) quali ipotiroidismo, tiroxina libera diminuita, triiodotironina libera diminuita, triiodotironina diminuita, ipotiroidismo primitivo e tiroxina diminuita.		
<sup>7</sup> L'ipertiroidismo include PT quali ipertiroidismo, ormone tireostimolante ematico diminuito, triiodotironina libera aumentata, tiroxina libera aumentata, tiroxina aumentata e triiodotironina aumentata.		
<sup>8</sup> La tiroidite include PT quali tiroidite, tiroidite autoimmune e tiroidite subacuta.		
<sup>9</sup> L'insufficienza surrenalica include PT quali insufficienza surrenalica e insufficienza corticosurrenalica secondaria.		
<sup>10</sup> L'ipofisite include PT quali ipofisite e ipopituitarismo.		
<sup>11</sup> L'iperglicemia include PT quali iperglicemia e glucosio ematico aumentato.		
<sup>12</sup> L'iponatriemia include PT quali iponatriemia e riduzione del sodio nel sangue.		
<sup>13</sup> L'ipocaliemia include PT quali ipocaliemia e diminuzione del potassio nel sangue.		
<sup>14</sup> Il diabete mellito include PT quali diabete mellito, diabete mellito di tipo 1 e diabete latente autoimmune nell'adulto.		
<sup>15</sup> L'uveite include PT quali uveite e irite.		
<sup>16</sup> La miocardite include PT quali miocardite, miocardite immuno-mediata e miocardite autoimmune.		
<sup>17</sup> L'ipertensione include PT quali ipertensione, aumento della pressione arteriosa e ipertensione essenziale.		
<sup>18</sup> La polmonite include PT quali polmonite, malattia polmonare immuno-mediata, malattia polmonare interstiziale e polmonite organizzata.		
<sup>19</sup> La diarrea include PT quali diarrea e defecazioni frequenti.		
<sup>20</sup> La stomatite include PT quali stomatite, ulcerazione della bocca e ulcera aftosa.		
<sup>21</sup> La pancreatite include PT quali amilasi aumentata, lipasi aumentata e pancreatite acuta.		
<sup>22</sup> La colite include PT quali colite ed enterocolite immuno-mediata.		
<sup>23</sup> L'epatite include PT quali epatite, funzione epatica anormale, epatite immuno-mediata, danno epatico ed epatite autoimmune.		
<sup>24</sup> L'eruzione cutanea include PT quali eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eczema, esantema eritematoso, dermatite, dermatite allergica, eruzione cutanea papulare, orticaria, eritema, esfoliazione cutanea, eruzione da farmaci, eruzione cutanea maculare, psoriasi, esantema pustoloso, dermatite acneiforme, eruzione cutanea pruriginosa, cheratosi lichenoidale, dermatite della mano, dermatite immuno-mediata, eruzione cutanea follicolare, dermatosi neutrofila febbrile acuta, eritema nodoso e pemfigoide.		
<sup>25</sup> La reazione cutanea grave include eritema multiforme.		
<sup>26</sup> La miosite include PT quali miosite e miosite immuno-mediata.		
<sup>27</sup> L'artrite include PT quali artrite e artrite immuno-mediata.		
<sup>28</sup> La nefrite include PT quali nefrite, glomerulosclerosi segmentale focale e nefrite immuno-mediata.		
<sup>29</sup> La stanchezza include PT quali stanchezza, astenia, malessere e letargia.		
<sup>30</sup> La bilirubina ematica aumentata include PT quali bilirubina ematica aumentata, bilirubina coniugata aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata e iperbilirubinemia.		
<sup>31</sup> La reazione correlata a infusione include PT quali reazione correlata a infusione e reazione di ipersensibilità correlata a infusione.		
*compresi gli esiti fatali		

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati riportati di seguito riflettono le informazioni per le reazioni avverse da farmaci significative per tislelizumab in monoterapia negli studi clinici. I dettagli per le reazioni avverse significative per tislelizumab quando somministrato in associazione alla chemioterapia sono presentati se sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in confronto a tislelizumab in monoterapia.

#### Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la polmonite immuno-correlata si è manifestata nel 4,3% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,3%), grado 2 (2,0%), grado 3 (1,5%), grado 4 (0,3%) e grado 5 (0,2%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,2 mesi (intervallo: da 1,0 giorno a 16,5 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 6,1 mesi (intervallo: da 1,0+ giorno a 22,8+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nell'1,8% dei pazienti ed è stato sospeso nell'1,8% dei pazienti. La polmonite si è risolta nel 45,5% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la polmonite si è verificata più frequentemente nei pazienti con un'anamnesi di precedente esposizione del torace a radiazioni (6,3%) rispetto ai pazienti che in precedenza non sono stati esposti a tali radiazioni (2,8%).

La polmonite si è verificata nel 9,1% dei pazienti con NSCLC trattati con tislelizumab in combinazione con chemioterapia. Nei pazienti con NSCLC trattati con tislelizumab in monoterapia, la polmonite si è verificata nel 6,0% dei casi.

#### Epatite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'epatite immuno-correlata si è manifestata nell'1,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%), grado 2 (0,5%), grado 3 (0,9%), grado 4 (0,1%) e grado 5 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 31,0 giorni (intervallo: da 8,0 giorni a 13,1 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 2,0 mesi (intervallo: da 1,0 giorno a 37,9+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,4% dei pazienti ed è stato sospeso nell'1,0% dei pazienti. per l'epatite immuno-correlata. L'epatite si è risolta nel 50,0% dei pazienti.

#### Reazioni cutanee avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, le reazioni cutanee avverse immuno-correlate si sono manifestate nell'1,8% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,4%), grado 2 (0,8%), grado 3 (0,3%), grado 4 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 7,0 giorni a 11,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 11,2 mesi (intervallo: da 4,0 giorni a 34,0+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,5% dei pazienti. Le reazioni cutanee avverse si sono risolte nel 51,9% dei pazienti.

#### Colite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la colite immuno-correlata si è manifestata nello 0,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,6%) e grado 3 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 6,0 mesi (intervallo: da 12,0 giorni a 14,4 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 28,0 giorni (intervallo: da 9,0 giorni a 3,6+ mesi). Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,6% dei pazienti. La colite si è risolta nell'81,8% dei pazienti.

#### Miosite/rabdomiolisi immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la miosite/rabdomiolisi immuno-correlata si è manifestata nello 0,9% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,2%), grado 2 (0,3%), grado 3 (0,3%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,8 mesi (intervallo: da 15,0 giorni a 17,6 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 2,1 mesi (intervallo: da 5,0 giorni a 11,2+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,2% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,7% dei pazienti. La miosite/rabdomiolisi si è risolta nel 57,1% dei pazienti.

### Endocrinopatie immuno-correlate

#### *Disturbi della tiroide*

##### Ipotiroidismo:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipotiroidismo si è manifestato nel 7,6% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (1,4%), grado 2 (6,1%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,7 mesi (intervallo: da 0 giorni a 16,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 15,2 mesi (intervallo: da 12,0 giorni a 28,6+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,4% dei pazienti. L'ipotiroidismo si è risolto nel 31,9% dei pazienti.

##### Iperitiroidismo:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipertiroidismo si è manifestato nello 0,3% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%) e grado 2 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 31,0 giorni (intervallo: da 19,0 giorni a 14,5 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 1,4 mesi (intervallo: da 22,0 giorni a 4,0+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,1% dei pazienti e non è stato sospeso in alcun paziente. L'ipotiroidismo si è risolto nell'80,0% dei pazienti.

##### Tiroidite:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la tiroidite si è manifestata nello 0,8% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,2%) e grado 2 (0,6%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,0 mesi (intervallo: da 20,0 giorni a 20,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 22,0 giorni a 23,1+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,1% dei pazienti. La tiroidite si è risolta nel 16,7% dei pazienti.

#### *Insufficienza surrenalica*

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'insufficienza surrenalica si è manifestata nello 0,3% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,1%), grado 3 (0,1%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,1 mesi (intervallo: da 1,3 mesi a 11,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 1 mese a 6,5+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,2% dei pazienti. L'insufficienza surrenalica si è risolta nel 25,0% dei pazienti.

#### *Ipofisite*

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipofisite (grado 2) si è manifestata nello 0,1% dei pazienti.

#### *Diabete mellito di tipo 1*

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, il diabete di tipo 1 si è manifestato nello 0,4% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%) e grado 3 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 33,0 giorni a 13,8 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 4,0 giorni a 19,9+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,1% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,1% dei pazienti. Il diabete mellito di tipo 1 si è risolto nel 16,7% dei pazienti.

### Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la nefrite immuno-correlata e la disfunzione renale si sono manifestate nello 0,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,3%), grado 3 (0,2%), grado 4 (0,1%) e grado 5 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,2 mesi (intervallo: da 3,0 giorni a 5,7 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 1,9 mesi (intervallo: da 3,0+ giorni a 16,2+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi.

Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,3% dei pazienti. La nefrite immuno-correlata e la disfunzione renale si sono risolte nel 50,0% dei pazienti.

### Miocardite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la miocardite immuno-correlata si è manifestata nello 0,5% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%), grado 2 (0,1%), grado 3 (0,2%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,6 mesi (intervallo: da 14,0 giorni a 6,1 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 5,1 mesi (intervallo: da 4,0 giorni a 7,6 mesi). Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,2% dei pazienti. La miocardite si è risolta nel 57,1% di pazienti.

Nell'1,4% dei pazienti trattati con tislelizumab in combinazione con chemioterapia si è verificata una miocardite, anche di grado 5 (0,4%).

### Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, le reazioni correlate all'infusione si sono manifestate nel 3,5% dei pazienti, compresi eventi di grado 3 (0,1%). Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,5% dei pazienti.

### Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale a un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 0,1% per l'aumento dell'emoglobina, 4,4% per la riduzione dell'emoglobina, 0,9% per la riduzione dei leucociti, 8,5% per la riduzione dei linfociti, 0,07% per l'aumento dei linfociti, 1,7% per la riduzione dei neutrofili, 1,1% per la riduzione delle piastrine, 2,0% per l'aumento dell'alanina aminotransferasi, 0,4% per la riduzione dell'albumina, 2,3% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 3,2% per l'aumento dell'aspartato aminotransferasi, 2,2% per l'aumento della bilirubina, 2,0% per l'aumento della creatininchinasi, 0,9% per l'aumento della creatinina, 0,9% per l'aumento di potassio, 2,2% per la riduzione di potassio, 0,1% per l'aumento di sodio, 5,7% per la riduzione di sodio.

Nei pazienti trattati con tislelizumab in associazione alla chemioterapia, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale a un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 14,2% per la riduzione dell'emoglobina, 17,3% per la riduzione dei leucociti, 41,2% per la riduzione dei neutrofili, 4,6% per la riduzione delle piastrine, 3,1% per l'aumento dell'alanina aminotransferasi, 0,9% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 3,4% per l'aumento dell'aspartato aminotransferasi, 0,6% per l'aumento della bilirubina, 1,6% per l'aumento della creatininchinasi, 2,5% per l'aumento della creatinina, 2,8% per l'aumento di potassio, 10,2% per la riduzione di potassio, 0,6% per l'aumento di sodio, 18,9% per la riduzione di sodio.

### Immunogenicità

Su 1 916 pazienti valutabili per gli anticorpi anti-farmaco (ADA) trattati alla dose raccomandata di 200 mg una volta ogni 3 settimane, il 18,3% dei pazienti testati è risultato positivo agli ADA emergenti dal trattamento; inoltre sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti (NAb) nello 0,9% dei pazienti. L'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che lo stato degli ADA ha rappresentato una covariata statisticamente significativa sulla clearance; tuttavia, la presenza degli ADA emergenti dal trattamento contro tislelizumab non sembra avere alcun impatto clinicamente rilevante su farmacocinetica o efficacia.

Tra i pazienti valutabili in base agli ADA, sono state osservate le seguenti percentuali di eventi avversi (EA) per la popolazione positiva agli ADA rispetto a quella negativa agli ADA, rispettivamente: EA di grado  $\geq 3$  il 50,9% rispetto al 39,3%, eventi avversi gravi (SAE) il 37,1% rispetto al 29,7%; gli EA che hanno portato all'interruzione del trattamento, il 10,8% rispetto al 10,2% (per la monoterapia); EA di grado  $\geq 3$  l'85,6% rispetto al 78,2%, SAE il 45,9% rispetto al 38,2%; gli EA che hanno portato all'interruzione del trattamento, il 13,5% rispetto al 13,3% (per la terapia di combinazione). I pazienti che hanno sviluppato ADA emersi dal trattamento mostravano una tendenza ad avere caratteristiche inerenti alla salute e alla malattia complessivamente peggiori al basale, il che può confondere l'interpretazione dell'analisi di sicurezza. I dati disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive su eventuali modelli di reazioni avverse al farmaco.

#### Anziani

In generale, con tislelizumab in monoterapia non sono state osservate differenze in termini di sicurezza tra i pazienti di età <65 anni e pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni. I dati per i pazienti di età pari o superiore a 75 anni, sono troppo limitati per poter trarre conclusioni su questa popolazione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con tislelizumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni o i sintomi di reazioni avverse da farmaci, e deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FF09

#### Meccanismo d'azione

Tislelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della variante G4 (IgG4) dell'immunoglobulina contro PD-1, che si lega al dominio extracellulare di PD-1 umano. In maniera competitiva, blocca il legame sia di PD-L1 sia di PD-L2, inibendo la segnalazione negativa mediata da PD-1 e migliorando l'attività funzionale nelle cellule T nei dosaggi cellulari *in vitro*.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Carcinoma polmonare non a piccole cellule

##### Trattamento di prima linea del NSCLC non squamoso: BGB-A317-304

BGB-A317-304 è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab in combinazione con platino-pemetrexed rispetto alla sola somministrazione di platino-pemetrexed da soli, come trattamento di prima linea per pazienti affetti da NSCLC non squamoso, localmente avanzato, mai trattati in precedenza con chemioterapia, che non erano candidati alla resezione chirurgica o alla radiochemioterapia a base di platino, oppure NSCLC non squamoso metastatico.

Lo studio ha escluso i pazienti con metastasi cerebrali o leptomeningee attive, note mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK sensibile alla terapia con inibitore mirato, malattia autoimmune attiva o qualsiasi condizione che richieda un trattamento sistemico a base di corticosteroidi (>10 mg al giorno di prednisone o equivalente) o altri immunosoppressori.

Un totale di 334 pazienti è stato randomizzato (2:1) a ricevere tislelizumab 200 mg in combinazione con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 mg/ml/min o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (braccio T+PP, n = 223) o pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 mg/ml/min o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (braccio PP, n = 111). La scelta di platino (cisplatino o carboplatino) era a discrezione dello sperimentatore.

Il trattamento è stato somministrato in un ciclo di 3 settimane. Dopo la somministrazione di 4, 5 o 6 cicli di chemioterapia o tislelizumab combinato con chemioterapia, a discrezione dello sperimentatore, i pazienti nel braccio T+PP hanno ricevuto tislelizumab in dose da 200 mg in combinazione con pemetrexed da 500 mg/m<sup>2</sup> in un ciclo di 3 settimane fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile; i pazienti nel braccio PP hanno ricevuto pemetrexed da 500 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile, e a coloro a cui è stata confermata la progressione della malattia dal comitato di revisione indipendente (IRC) è stata data la possibilità di passare a ricevere tislelizumab in monoterapia in un ciclo di 3 settimane.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC) (da <1% rispetto all'intervallo dall'1% al 49% rispetto a ≥50%) e allo stadio della malattia (IIIB rispetto a IV), classificati in base alla 7<sup>o</sup> edizione del Manuale di stadiazione del carcinoma dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). L'espressione di PD-L1 è stata valutata in un laboratorio centrale, utilizzando il saggio Ventana PD-L1 (SP263), in questo modo sono state identificate aree di positività di PD-L1 sulle cellule tumorali. Le rivalutazioni tumorali sono state eseguite ogni 6 settimane nei primi 6 mesi, poi ogni 9 settimane per i successivi 6 mesi, dopodiché ogni 12 settimane.

Le caratteristiche al basale per i pazienti nello studio BGB-A317-304 sono state: età media di 61 anni (intervallo: da 25 a 75), il 29% di età pari o superiore a 65 anni; il 74% di sesso maschile; il 100% di origine asiatica (tutti arruolati in Cina); il 23,4% con ECOG PS (stato di performance) di 0 e il 76,6% con ECOG PS di 1; il 18,3% con malattia in stadio IIIB; il 26,6% con stato non noto per il riarrangiamento di ALK e il 73,4% con risultato negativo per il riarrangiamento di ALK; il 36,2% di persone che non hanno mai fumato; il 5,4% con metastasi cerebrali. Le caratteristiche di età, sesso, ECOG PS, stadio, stato di tabagismo, punteggio PD-L1 TC e precedenti trattamenti antitumorali erano bilanciate tra i due bracci di trattamento.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base ai criteri RECIST v1.1 secondo l'IRC nell'analisi intention-to-treat (ITT). Gli endpoint di efficacia secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DoR) secondo l'IRC e lo sperimentatore.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario al momento dell'analisi ad interim (data con cut-off dei dati del 23 gennaio 2020 e una durata mediana di follow-up dello studio di 9,8 mesi), mostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS con T+PP confrontato con PP. Il rapporto di rischio stratificato è stato di 0,65 (IC al 95%: 0,47 - 0,91; p = 0,0054) con una PFS mediana di 9,7 mesi con T+PP e di 7,6 mesi con PP.

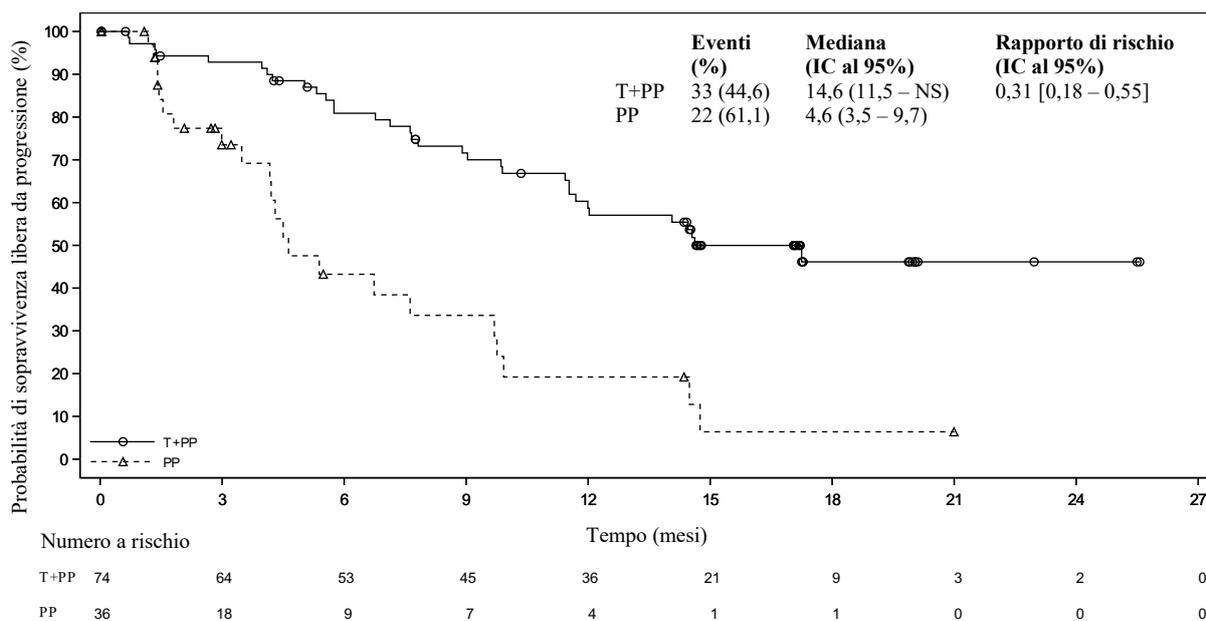
I risultati di efficacia dell'analisi finale (data con cut-off dei dati del 26 ottobre 2020 e una durata mediana di follow-up dello studio di 16,1 mesi) sono stati coerenti con gli esiti dell'analisi ad interim.

Su 334 pazienti dello studio BGB-A317-304, 110 (33%) avevano un'espressione di PD-L1 pari a ≥50% delle cellule tumorali. Di questi, 74 pazienti erano nel gruppo con tislelizumab e chemioterapia, mentre 36 pazienti erano nel gruppo con placebo e chemioterapia. I risultati di efficacia dei pazienti con espressione di PD-L1 pari a ≥50% delle cellule tumorali dell'analisi finale sono mostrati nella Tabella 3 e la curva di Kaplan-Meier per PFS e OS è presentata rispettivamente nelle Figure 1 e 2.

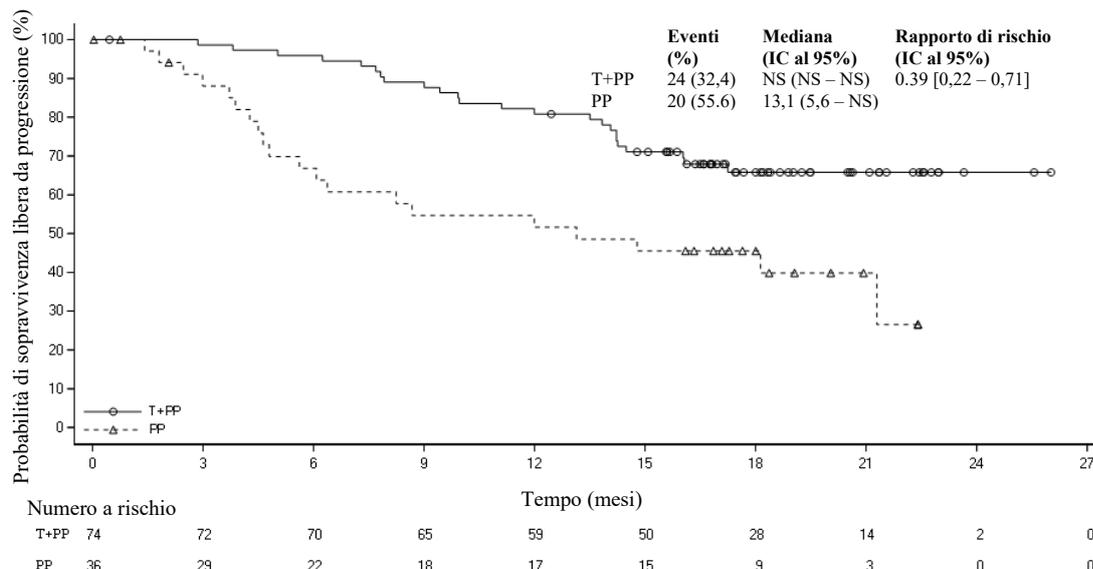
**Tabella 3 Risultati di efficacia nello studio BGB-A317-304 nei pazienti con espressione di PD-L1 pari a  $\geq 50\%$  delle cellule tumorali**

Endpoint	Tislelizumab + pemetrexed + platino (N = 74)	Pemetrexed + platino (N = 36)
<b>PFS</b>		
Eventi, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	14,6 (11,5 - NS)	4,6 (3,5 - 9,7)
Rapporto di rischio stratificato <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,31 (0,18 - 0,55)	
<b>OS</b>		
Decessi, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	NS (NS - NS)	13,1 (5,6 - NS)
Rapporto di rischio stratificato <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,39 (0,22 - 0,71)	
<b>Migliore risposta complessiva, n (%)<sup>b</sup></b>		
<b>ORR<sup>b</sup>, n (%)</b>	52 (70,3)	11 (30,6)
IC al 95% <sup>c</sup>	(58,5 - 80,3)	(16,3 - 48,1)
CR, n(%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n(%)	45 (60,8)	11 (30,6)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
DoR mediana (mesi) (CI 95%)	NS (13,2 - NS)	8,54 (3,3 - NS)
PFS = sopravvivenza libera da progressione; IC = intervallo di confidenza; OS = sopravvivenza complessiva ORR = tasso di risposta obiettiva; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; DoR = durata della risposta; NV = non valutabile. Le mediane sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier con IC al 95%, calcolato mediante il metodo di Brookmeyer e Crowley.		
<sup>a</sup> Il rapporto di rischio è stato stimato mediante il modello di Cox stratificato con il gruppo trattato con pemetrexed+platino come gruppo di riferimento e stratificato per grado della malattia (IIIB rispetto a IV).		
<sup>b</sup> La PFS era basata sulla valutazione dell'IRC e la ORR/DoR era basata sulla risposta confermata dall'IRC.		
<sup>c</sup> L'IC al 95% è stato calcolato usando il metodo di Clopper-Pearson.		

**Figura 1 Curva di Kaplan-Meier di PFS nello studio BGB-A317-304 nei pazienti con PD-L1 pari a  $\geq 50\%$**



**Figure 2** Curva di Kaplan-Meier dell'OS nello studio BGB-A317-304 nei pazienti con PD-L1 pari a  $\geq 50\%$



### *Trattamento di prima linea del NSCLC squamoso: BGB-A317-307*

BGB-A317-307 è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico fase III per confrontare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab in combinazione con paclitaxel più carboplatino o nab-paclitaxel più carboplatino con quella di paclitaxel più carboplatino in monoterapia come trattamento di prima linea per i pazienti affetti da NSCLC squamoso, localmente avanzato, mai precedentemente trattati con chemioterapia, che non erano candidati per la resezione chirurgica o la radiochemioterapia a base di platino, oppure colpiti da NSCLC squamoso o metastatico.

Lo studio ha escluso i pazienti con metastasi cerebrali o leptomeningee attive, note mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK sensibili alla terapia con inibitore mirato disponibile, malattia autoimmune attiva o qualsiasi condizione che richiedesse un trattamento sistemico a base di corticosteroidi (>10 mg al giorno di prednisone o equivalente) o altri trattamenti a base di immunosoppressori.

Un totale di 360 pazienti è stato randomizzato (1:1:1) a ricevere tislelizumab da 200 mg in combinazione con paclitaxel da 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 mg/mL/min (braccio T+PC, n = 120) o tislelizumab da 200 mg in combinazione con nab-paclitaxel da 100 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 mg/mL/min (braccio T+nPC, n = 119) o paclitaxel da 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 mg/mL/min (braccio PC, n = 121).

Il trattamento è stato somministrato in un ciclo di 3 settimane, fino a quando il paziente ha completato la somministrazione da 4 a 6 cicli di chemioterapia o tislelizumab in combinazione con chemioterapia, a discrezione dello sperimentatore. I pazienti nei bracci T+nPC e T+PC hanno ricevuto tislelizumab fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Ai pazienti nel braccio PC con progressione della malattia è stata data la possibilità di passare a ricevere tislelizumab in monoterapia in un ciclo di 3 settimane.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC) (da <1% rispetto all'intervallo dall'1% al 49% rispetto a  $\geq 50\%$ ) e allo stadio del tumore (IIIB rispetto a IV), classificati in base alla 7° edizione del Manuale di stadiazione del carcinoma dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). L'espressione di PD-L1 è stata valutata in un laboratorio centrale, utilizzando il saggio Ventana PD-L1 (SP263), in questo modo sono state identificate macchie di PD-L1 sulle cellule tumorali. Le valutazioni dei tumori sono state eseguite ogni 6 settimane nei primi 6 mesi, ogni 9 settimane per il resto del primo anno, dopodiché ogni 12 settimane fino alla progressione della malattia.

Le caratteristiche al basale per la popolazione dello studio sono state: età media di 62,0 anni (intervallo: da 34 a 74), il 35,3% di età pari o superiore a 65 anni; il 91,7% di sesso maschile; il 100% di origine asiatica (tutti arruolati in Cina); il 23,6% con ECOG PS di 0 e il 76,4% con ECOG PS di 1; il 33,9% con diagnosi di stadio IIIB e il 66,1% con stadio IV al basale; il 16,4% di persone che non aveva mai fumato; il 38,3% con punteggio PD-L1 TC <1%, il 25,3% con punteggio PD-L1 TC ≥1% e ≤49%, il 34,7% con punteggio PD-L1 TC ≥50%. Le caratteristiche di età, sesso, ECOG PS, stadio, stato di tabagismo, punteggio PD-L1 TC e precedenti trattamenti antitumorali erano bilanciate tra i due bracci di trattamento.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC in base ai criteri RECIST v1.1 nell'analisi ITT che doveva essere esaminata in modo sequenziale nei bracci T+PC rispetto a quelli con PC e nei bracci con T+nPC rispetto a quelli con PC. Gli endpoint di efficacia secondari includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DoR) secondo l'IRC e lo sperimentatore.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario al momento dell'analisi ad interim (data con cut-off dei dati del 06 dicembre 2019 e una durata mediana di follow-up dello studio di 8,4 mesi), che evidenzia miglioramenti statisticamente significativi della PFS con tislelizumab in combinazione con paclitaxel e carboplatino (braccio T+PC) e tislelizumab in combinazione con nab-paclitaxel e carboplatino (braccio T+nPC) rispetto a paclitaxel e carboplatino in monoterapia (braccio PC). L'HR stratificato (braccio T+PC rispetto al braccio PC) è stato di 0,48 (IC al 95%: 0,34, 0,69; p <0,0001). L'HR stratificato (braccio T+nPC rispetto al braccio PC) è stato di 0,45 (IC al 95%: 0,32, 0,64; p <0,0001). La PFS mediana è stata di 7,6 mesi nel braccio T+PC, 7,6 mesi nel braccio T+nPC e 5,4 mesi nel braccio PC.

L'analisi finale (data con cut-off dei dati del 30 settembre 2020 e una durata mediana di follow-up dello studio di 16,7 mesi) ha mostrato risultati coerenti con gli esiti dell'analisi ad interim.

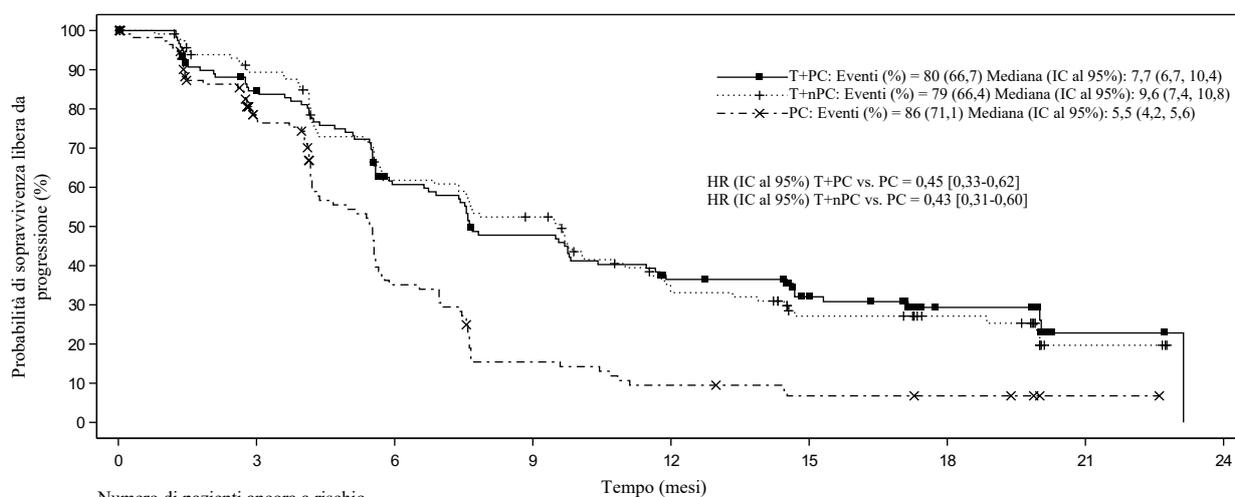
I risultati di efficacia dell'analisi finale sono mostrati nella Tabella 4, nella Figura 3 e nella Figura 4.

**Tabella 4 Risultati di efficacia dello studio BGB-A317-307**

Endpoint	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatino (n = 120)	Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatino (n = 119)	Paclitaxel + carboplatino (n = 121)
<b>PFS</b>			
Eventi, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	7,7 (6,7 - 10,4)	9,6 (7,4 - 10,8)	5,5 (4,2 - 5,6)
Rapporto di rischio stratificato <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,45 (0,33 - 0,62)	0,43 (0,31 - 0,60)	-
<b>OS</b>			
Decessi, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	22,8 (19,1 - NV)	NS (18,6 - NS)	20,2 (16,0 - NS)
Rapporto di rischio stratificato (IC al 95%)	0,68 (0,45 - 1,01)	0,75 (0,50 - 1,12)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
IC al 95%	(52,4 - 70,4)	(52,8 - 70,9)	(28,6 - 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
<b>DoR<sup>b</sup></b>			
DoR mediana (mesi) (CI 95%)	13,2 (7,85 - 18,79)	10,4 (8,34 - 17,15)	4,8 (4,04 - 5,72)
PFS = sopravvivenza libera da progressione; IC = intervallo di confidenza; OS = sopravvivenza complessiva; ORR = tasso di risposta obiettiva; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; DoR = durata della risposta; NV = non valutabile.			
<sup>a</sup> Suddivisi in base a fattori di stratificazione: stadio patologico (IIIB rispetto a IV) ed espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC ≥50% rispetto a TC dall'1% al 49% rispetto a TC <1%).			
<sup>b</sup> La PFS era basata sulla valutazione dell'IRC e la ORR/DoR era basata sulla risposta confermata dall'IRC.			

**Figura 3** Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio BGB-A317-307 secondo l'IRC

Braccio T+PC rispetto al braccio T+nPC rispetto al braccio PC

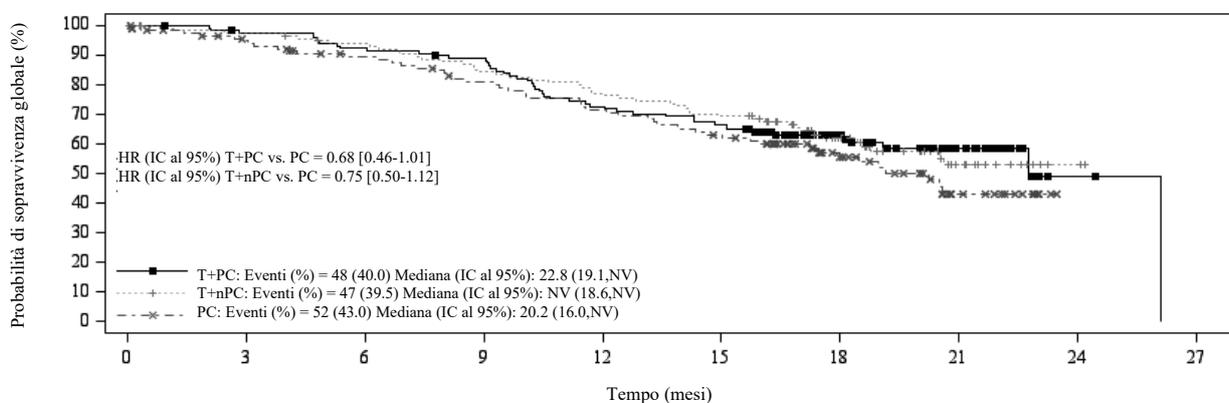


Tempo	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

IC = intervallo di confidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino.

**Figura 4** Curva di Kaplan-Meier della OS nello studio BGB-A317-307

Braccio T+PC rispetto al braccio T+nPC rispetto al braccio PC



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

IC = intervallo di confidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino; NV = non valutabile.

Le analisi dei sottogruppi hanno dimostrato un effetto coerente del trattamento sulla PFS tra i principali sottogruppi demografici e prognostici, tra cui l'espressione di PD-L1 pari a <1%, dall'1 al 49% e ≥50% e la malattia agli stadi IIIB e IV:

- per T+PC, con l'HR della PFS di 0,57 (IC al 95%, HR = 0,34 - 0,94) per PD-L1, 040 (IC al 95%, HR = 0,21 - 0,76) per le percentuali da 1 a 49% e 0,44 (IC al 95%, HR= 0,26 - 0,75) per ≥50%;
- per T+nPC, con l'HR della PFS di 0,65 (IC al 95%, HR = 0,40 - 1,06) per PD-L1, 0,40% (IC al 95%, HR = 0,22 - 0,74) per le percentuali da 1 a 49% e 0,33 (IC al 95%, HR = 0,18 - 0,59) per ≥50%.

### *Trattamento di seconda linea del NSCLC: BGB-A317-303*

BGB-A317-303 è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di tislelizumab rispetto a docetaxel in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (squamoso o non squamoso), che avevano manifestato una progressione della malattia durante o dopo un precedente regime a base di platino.

Lo studio ha escluso i pazienti con nota mutazione di EGFR o riarrangiamenti di ALK, prima del trattamento con un inibitore di PD-(L)1 o CTLA-4, malattia autoimmune attiva o qualsiasi condizione che richiedesse un trattamento sistemico con corticosteroidi (>10 mg al giorno di prednisone o equivalente) o altri trattamenti immunosoppressori.

Un totale di 805 pazienti è stato randomizzato (2:1) a ricevere tislelizumab da 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 535) o docetaxel da 75 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa ogni 3 settimane (n = 270). La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia (cellule squamose versus non squamose), alle linee di terapia (seconda linea rispetto alla terza) e all'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (TC) ( $\geq 25\%$  rispetto a  $< 25\%$ ). Si è proseguito con la somministrazione di docetaxel e tislelizumab fino alla progressione della malattia, in base alla valutazione dello sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1, o fino a tossicità inaccettabile. L'espressione di PD-L1 è stata valutata in un laboratorio centrale, utilizzando il saggio Ventana\_PD-L1 (SP263); in questo modo sono state identificate macchie di PD-L1 sulle cellule tumorali. Sono state eseguite delle valutazioni del tumore ogni 9 settimane per 52 settimane dopo la randomizzazione e, successivamente, sono state continuate ogni 12 settimane. Lo stato di sopravvivenza è stato controllato ogni 3 mesi dopo la sospensione del trattamento dello studio.

Le caratteristiche al basale per la popolazione dello studio sono state: età mediana di 61 anni (intervallo: da 28 a 88), il 32,4% di età pari o superiore a 65 anni, il 3,2% di età pari o superiore a 75 anni; il 77,3% di sesso maschile; il 17,0% caucasico e il 79,9% asiatico; il 20,6% con ECOG PS di 0 e il 79,4% con ECOG PS di 1; l'85,5% con malattia metastatica; il 30,3% di persone che non avevano mai fumato; il 46,0% con istologia squamosa e il 54,0% con istologia non squamosa; il 65,8% con stato di EGFR *wild-type* e il 34% non noto; il 46,1% con stato di ALK *wild-type* e il 53,9% non noto; il 7,1% con metastasi cerebrali precedentemente trattate.

Il 57,0% dei pazienti aveva un punteggio PD-L1 TC  $< 25\%$  e il 42,5% aveva un punteggio PD-L1 TC  $\geq 25\%$ . Tutti i pazienti avevano ricevuto una precedente terapia con un regime doppio a base di platino: l'84,7% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia, il 15,3% aveva ricevuto due precedenti terapie.

Gli endpoint di efficacia duali primari erano l'OS nelle serie di analisi ITT e il punteggio PD-L1 TC  $\geq 25\%$ . Ulteriori endpoint di efficacia includevano la PFS, l'ORR e la DoR valutate dallo sperimentatore.

Lo studio BGB-A317-303 ha soddisfatto entrambi gli endpoint duali primari di OS nelle serie di analisi ITT e PD-L1  $\geq 25\%$ . Alle analisi ad interim prespecificate (data con cut-off dei dati del 10 agosto 2020 con una durata mediana del tempo di follow-up di 11,7 mesi), è stato osservato un miglioramento e clinicamente importante dell'OS nella popolazione ITT. I risultati erano favorevoli con il trattamento con tislelizumab, con una riduzione del rischio relativo del 36% rispetto a docetaxel (HR = 0,64; IC al 95%: 0,53 - 0,78; p < 0,0001). L'OS mediana era di 17,2 mesi per il braccio tislelizumab e 11,9 mesi per il braccio docetaxel. All'analisi finale (data di cut-off dei dati del 15 luglio 2021 con una durata mediana del follow-up di 14,2 mesi), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS nel set di analisi PD-L1  $\geq 25\%$  a favore del braccio tislelizumab (HR stratificato = 0,53; IC al 95%: 0,41, 0,70; p < 0,0001) con un'OS mediana di 19,3 mesi per il braccio tislelizumab e 11,5 mesi per il braccio docetaxel.

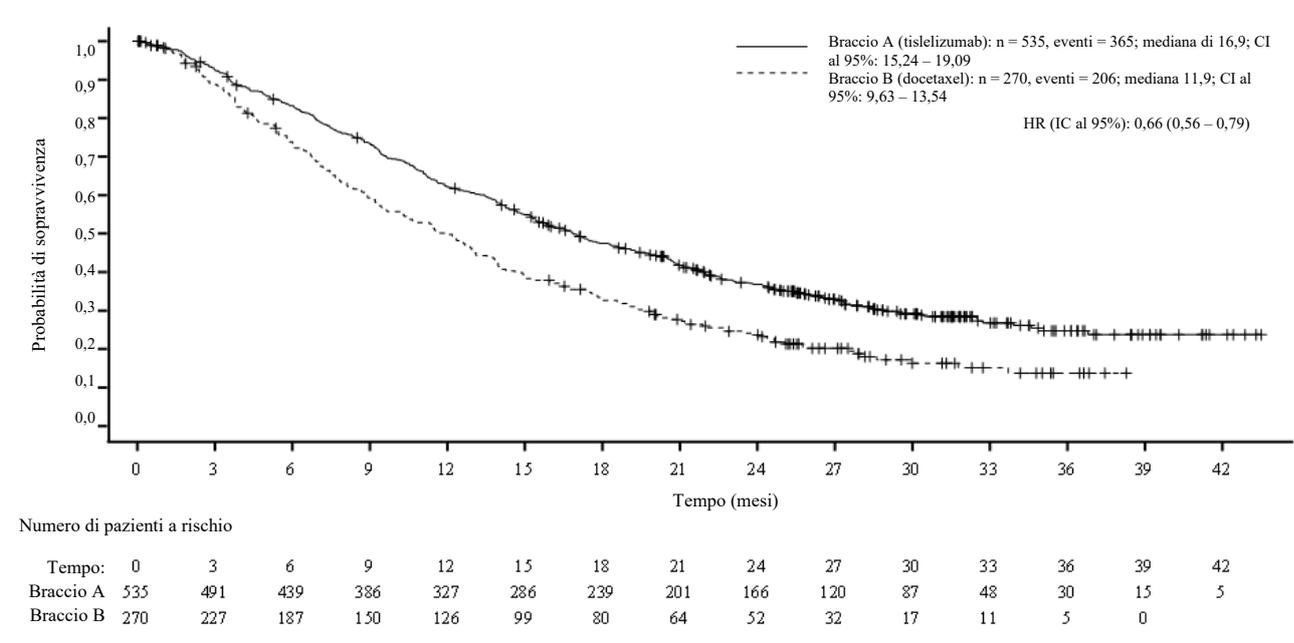
L'analisi finale (data con cut-off dei dati del 15 luglio 2021 e una durata mediana del follow-up di 14,2 mesi) ha mostrato risultati di efficacia coerenti nella popolazione ITT rispetto all'analisi ad interim.

La Tabella 5 e la Figura 5 riepilogano i risultati di efficacia dello studio BGB-A317-303 (serie di analisi ITT) all'analisi finale.

**Tabella 5 Risultati di efficacia nello studio BGB-A317-303**

Endpoint	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
<b>OS</b>		
Decessi, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	16,9 (15,24 - 19,09)	11,9 (9,63 - 13,54)
Rapporto di rischio (IC al 95%) <sup>a, b</sup>	0,66 (0,56 - 0,79)	
<b>PFS</b>		
Eventi, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	4,2 (3,88 - 5,52)	2,6 (2,17 - 3,78)
Rapporto di rischio <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,63 (0,53 - 0,75)	
<b>ORR (%) (IC al 95%)<sup>c</sup></b>	20,9 (17,56 - 24,63)	3,7 (1,79 - 6,71)
<b>Migliore risposta complessiva<sup>c</sup></b>		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
<b>DoR<sup>c</sup></b>		
DoR mediana (mesi) (CI 95%)	14,7 (10,55 - 21,78)	6,2 (4,11 - 8,31)
OS = sopravvivenza globale; IC = intervallo di confidenza; PFS = sopravvivenza libera da progressione; ORR = tasso di risposta obiettiva; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; DoR = durata della risposta. Le mediane sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier con IC al 95%, calcolato mediante il metodo di Brookmeyer e Crowley.		
<sup>a</sup> Il rapporto di rischio è stato stimato mediante il modello di Cox stratificato con il gruppo con docetaxel come gruppo di riferimento.		
<sup>b</sup> Suddivisi in base ai fattori di stratificazione: istologia (cellule squamose versus non squamose), linee di terapia (seconda vs terza) ed espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali (punteggio PD-L1 $\geq 25\%$ , rispetto al punteggio PD-L1 $< 25\%$ ).		
<sup>c</sup> Conferma da parte dello sperimentatore.		

**Figura 5 Grafico di Kaplan-Meier dell'OS nello studio BGB-A317-303 (set di analisi ITT)**



Le analisi di sottogruppi prespecificati hanno dimostrato un effetto del trattamento sull'OS in favore di tislelizumab tra i principali sottogruppi demografici e prognostici.

La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia dell'OS in base all'espressione di PD-L1 (TC  $< 25\%$ , TC  $\geq 25\%$ ) del tumore nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

**Tabella 6 Risultati di efficacia dell'OS in base all'espressione di PD-L1 del tumore (TC <25%, TC ≥25%) nello studio BGB-A317-303**

	<b>Braccio tislelizumab</b>	<b>Braccio docetaxel</b>
	<b>n = 535</b>	<b>n = 270</b>
<b>Espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali &lt;25%, n</b>	307	152
Eventi, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Rapporto di rischio <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,79 (0,64, 0,99)	
<b>Espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali ≥25%, n</b>	227	115
Eventi, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Rapporto di rischio <sup>a</sup> (IC al 95%)	0,54 (0,41, 0,71)	
<sup>a</sup> Il rapporto di rischio e il relativo IC al 95% sono stati stimati da un modello di Cox non stratificato.		

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tislelizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie maligne (eccetto tumori del sistema nervoso centrale, neoplasie del tessuto emopoietico e linfatico) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica (PK) di tislelizumab è stata valutata per Tizveni sia in monoterapia sia in associazione alla chemioterapia.

La PK di tislelizumab è stata caratterizzata utilizzando l'analisi PK della popolazione con i dati di concentrazione provenienti da 2 596 pazienti con tumori maligni in stadio avanzato, che hanno ricevuto tislelizumab in dosi da 0,5 a 10 mg/kg ogni 2 settimane, 2,0 e 5,0 mg/kg ogni 3 settimane, e 200 mg ogni 3 settimane.

Il tempo per raggiungere il 90% del livello dello stato stazionario è di circa 84 giorni (12 settimane) dopo le dosi di 200 mg una volta ogni 3 settimane, e il rapporto di accumulo nello stato stazionario dell'esposizione PK di tislelizumab è circa 2 volte.

#### Assorbimento

Tislelizumab viene somministrato per via endovenosa, quindi, è immediatamente e completamente biodisponibile.

#### Distribuzione

Un'analisi farmacocinetica della popolazione indica che il volume di distribuzione dello stato stazionario è 6,42 L, che è tipico degli anticorpi monoclonali con limitata distribuzione.

#### Biotrasformazione

Si prevede che tislelizumab si degradi in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso le vie cataboliche.

#### Eliminazione

In base alle analisi PK della popolazione, la clearance di tislelizumab è stata 0,153 L/die con una variabilità interindividuale di 26,3% e la media geometrica dell'emivita terminale è stata di circa 23,8 giorni con un coefficiente di variazione (CV) del 31%.

### Linearità/Non linearità

Ai regimi di dosaggio da 0,5 mg/kg a 10 mg/kg una volta ogni 2 o 3 settimane (inclusi 200 mg una volta ogni 3 settimane), è stato osservato che la PK di tislelizumab è lineare e l'esposizione è risultata proporzionale alla dose.

### Popolazioni speciali

Gli effetti di varie covariate sulla PK di tislelizumab sono stati valutati nelle analisi PK della popolazione. I seguenti fattori non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di tislelizumab: età (intervallo da 18 a 90 anni), peso (intervallo da 32 a 130 kg), sesso, razza (caucasica, asiatica e altre), insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 30$  mL/min), insufficienza epatica da lieve a moderata (bilirubina totale  $\leq 3$  volte l'ULN e qualsiasi AST) e il carico tumorale.

### Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio specifico su tislelizumab in pazienti con compromissione renale. Nelle analisi della PK della popolazione condotte su tislelizumab, non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di tislelizumab fra i pazienti con insufficienza renale lieve ( $CL_{Cr}$  da 60 a 89 mL/min, n=1 046) o insufficienza renale moderata ( $CL_{Cr}$  da 30 a 59 mL/min, n=320) e i pazienti con funzione renale normale ( $CL_{Cr} \geq 90$  mL/min, n=1 223). La compromissione renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di tislelizumab (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del numero limitato di pazienti con insufficienza renale grave (n=5), l'effetto dell'insufficienza renale grave sulla farmacocinetica di tislelizumab non è conclusivo.

### Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio specifico su tislelizumab in pazienti con compromissione epatica. Nelle analisi PK della popolazione condotte su tislelizumab, non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di tislelizumab fra i pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN o bilirubina da 1,0 a 1,5 x ULN e qualsiasi AST, n = 396) o insufficienza epatica moderata (bilirubina da  $>1,5$  a 3 x ULN e qualsiasi AST; n=12), rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina  $\leq$  ULN e AST = ULN, n = 2 182) (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del numero limitato di pazienti con insufficienza epatica grave (bilirubina  $>3$  x ULN e qualsiasi AST, n=2), l'effetto di un'insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di tislelizumab non è noto.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicologia con dosi ripetute in scimmie cynomolgus con la somministrazione endovenosa di dosi di 3, 10, 30 o 60 mg/kg ogni 12 settimane per 13 settimane (7 somministrazioni di dose), non sono state osservate né apparente tossicità né modifiche istopatologiche dovute al trattamento fino alle dosi di 30 mg/kg ogni 2 settimane, corrispondenti a un'esposizione da 4,3 a 6,6 volte rispetto agli esseri umani alla dose clinica di 200 mg.

Non sono stati condotti studi su animali relativamente alla tossicità di tislelizumab per la riproduzione, lo sviluppo e la fertilità.

Non sono stati eseguiti studi per valutare il potenziale di tislelizumab per la carcinogenicità o la genotossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrato  
Acido citrico monoidrato  
L-istidina cloridrato monoidrato  
L-istidina  
Trealosio diidrato  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

3 anni.

#### Dopo apertura

Una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e infuso immediatamente (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione).

#### Dopo preparazione della soluzione per infusione

Tizveni non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2°C a 8°C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25°C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione diluita non deve essere congelata.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 ml di Tizveni concentrato sono forniti in un flaconcino di vetro di Tipo 1 trasparente, con tappo clorobutilico grigio con rivestimento FluroTec e sigillo con capsula di chiusura flip-off.

Tizveni è disponibile in confezioni singole contenenti 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 2 (2 confezioni da 1) flaconcini.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando una tecnica asettica.

### Preparazione della soluzione per infusione

- Sono necessari due flaconcini di Tizveni per ogni dose.
- Rimuovere i flaconcini dal frigorifero, avendo cura di non agitarli.
- Ispezionare visivamente ogni flaconcino per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Il concentrato è una soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra. Non usare un flaconcino se la soluzione è torbida, o se si osservano particelle visibili o alterazioni della colorazione.
- Capovolgere delicatamente i flaconcini senza agitarli. Aspirare la soluzione dai due flaconcini (un totale di 200 mg in 20 ml) in una siringa e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 2 e 5 mg/mL. Miscelare la soluzione diluita, capovolgendo delicatamente per evitare la formazione di schiuma o eccessiva viscosità della soluzione.

### Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita di Tizveni tramite infusione attraverso una linea di somministrazione endovenosa con filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron con una superficie di circa 10 cm<sup>2</sup>.
- La prima infusione deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non devono essere co-somministrati altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.
- Tizveni non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso.
- La linea endovenosa deve essere lavata alla fine dell'infusione.
- Eliminare l'eventuale porzione inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- I flaconcini di Tizveni sono esclusivamente monouso.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1797/001-002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Tizveni in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato della Scheda per il Paziente, compresi i mezzi di comunicazione, la modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

La Scheda per il Paziente ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei pazienti sui segni e sui sintomi rilevanti per il riconoscimento/l'identificazione precoce delle potenziali reazioni avverse immuno-correlate e di suggerire loro quando rivolgersi al medico. Contiene inoltre indicazioni per inserire i dettagli di contatto del medico e per avvisare gli altri medici che il paziente è in fase di trattamento con Tizveni. La Scheda per il Paziente è stata ideata in modo che il paziente possa portarla sempre con sé e presentarla a qualsiasi operatore sanitario che possa aiutarlo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Tizveni è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che sono tenuti a prescrivere e utilizzare Tizveni abbiano accesso a/ricevano la Scheda per il Paziente dagli operatori sanitari.

La Scheda per il Paziente dovrà contenere gli elementi chiave seguenti:

- Descrizione dei principali segni o sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate (polmonite, colite, epatite, endocrinopatie, reazioni cutanee avverse immuno-mediate, nefrite e altre reazioni avverse immuno-correlate), reazioni correlate all'infusione, e l'importanza di informare immediatamente il proprio medico curante se i sintomi si verificano.
- L'importanza di non tentare di curare autonomamente alcun sintomo senza consultare prima il proprio operatore sanitario.
- L'importanza di portare sempre con sé la Scheda per il Paziente e di mostrarla a tutte le visite mediche agli operatori sanitari diversi dal prescrittore (ad es. operatori sanitari di emergenza).
- Un messaggio di avvertimento per informare gli operatori sanitari che curano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, che il paziente è trattato con Tizveni.
- Un promemoria per ricordare che tutte le reazioni avverse al farmaco (ADR) note o sospette possono essere segnalate anche alle autorità regolatorie locali.
- I dettagli di contatto del medico che ha prescritto Tizveni.

La Scheda per il Paziente ricorda ai pazienti i sintomi chiave che devono essere segnalati immediatamente al medico.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizveni 100 mg concentrato per soluzione per infusione  
tislelizumab

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di tislelizumab.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino  
100 mg/10 ml

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1797/001

1 flaconcino

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CONFEZIONI MULTIPLE (INCLUSO BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tizveni 100 mg concentrato per soluzione per infusione  
tislelizumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di tislelizumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Si veda il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

Confezione multipla: 2 (2 x 1) flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublino 2  
D02 T380  
Irlanda  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail: bg.ireland@beigene.com

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA DI CONFEZIONI MULTIPLE (ESCLUSO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tizveni 100 mg concentrato per soluzione per infusione  
tislelizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di tislelizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Si veda il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

### ETICHETTA DEL FLACONCINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tizveni 100 mg concentrato sterile  
tislelizumab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di tislelizumab.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Si veda il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg/10 ml

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

EV dopo diluizione  
Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Beigene Ireland Limited

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1797/001

1 flaconcino

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Tizveni 100 mg concentrato per soluzione per infusione tislelizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga con sé la Scheda per il Paziente durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Tizveni e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tizveni
3. Come viene somministrato Tizveni
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tizveni
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Tizveni e a cosa serve**

Tizveni è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo tislelizumab. Si tratta di un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina concepito per riconoscere e attaccarsi a un bersaglio specifico presente nel corpo, chiamato recettore della Proteina della morte cellulare programmata 1 (PD-1), che si trova sulla superficie delle cellule T e B (tipi di globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario, le difese naturali del corpo). Quando PD-1 viene attivata dalle cellule tumorali, può disattivare l'attività delle cellule T. Tizveni blocca PD-1, in questo modo impedisce che le cellule T vengano disattivate, il che può aiutare il sistema immunitario a combattere il cancro.

Tizveni è utilizzato negli adulti per trattare:

- il carcinoma polmonare non a piccole cellule, che si è esteso ad altre parti del corpo, non è stato già trattato con chemioterapia e non può essere rimosso con intervento chirurgico. Quando usato per trattare questo tipo di cancro, Tizveni è somministrato in associazione alla chemioterapia.
- Il carcinoma polmonare non a piccole cellule, che si è esteso ad altre parti del corpo ed è stato già trattato con chemioterapia. Quando usato per trattare questo tipo di cancro, Tizveni è somministrato da solo.

Se ha qualsiasi dubbio sul modo in cui Tizveni agisce o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

Tizveni può essere somministrato in associazione ad altri farmaci antitumorali. È importante che lei legga anche il foglio illustrativo di questi altri farmaci. Se ha qualsiasi dubbio su questi farmaci, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di assumere Tizveni

### Non deve assumere Tizveni

- se è allergico a tislelizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di assumere Tizveni se ha o ha avuto:

- malattia autoimmune (una condizione in cui il corpo il sistema di difesa attacca le cellule normali)
- infiammazione del fegato (epatite) o altri problemi al fegato
- infiammazione dei reni (nefrite)
- infezione polmonare o infiammazione dei polmoni (polmonite)
- infiammazione dell'intestino crasso (colite)
- eruzione cutanea grave
- problemi con le ghiandole che producono ormoni (comprese le ghiandole surrenale, pituitaria e tiroidea)
- diabete mellito di tipo 1
- trapianto di organo solido
- reazione correlata all'infusione

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, o se ha dubbi, si rivolga al medico prima di assumere Tizveni.

### Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi

Tizveni può avere effetti collaterali gravi che a volte possono rivelarsi fatali e portare al decesso. Informi immediatamente il medico, se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi durante il trattamento con Tizveni:

- infiammazione del fegato (epatite) o altri problemi al fegato
- infiammazione dei reni (nefrite)
- infiammazione dei polmoni (polmonite)
- infiammazione dell'intestino crasso (colite)
- reazioni cutanee gravi: i sintomi possono includere febbre, sintomi simil-influenzali, eruzione cutanea, prurito, formazione di vescicole sulla pelle o ulcere in bocca o su altre superfici umide
- problemi con ghiandole che producono ormoni (specialmente le ghiandole surrenale, pituitaria e tiroidea): i sintomi possono includere battito cardiaco accelerato, estrema stanchezza, aumento di peso o perdita di peso, capogiro o svenimento, perdita di capelli, sensazione di freddo, stipsi, mal di testa che non andranno via o mal di testa insoliti
- diabete mellito di tipo 1
- reazione correlata all'infusione
- infiammazione dei muscoli (miosite)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite)
- infiammazione della membrana che circonda il cuore (pericardite)
- infiammazione delle articolazioni (artrite)
- disturbo infiammatorio che causa dolore muscolare o rigidità, soprattutto alle spalle e ai fianchi (polimialgia reumatica): i sintomi possono includere dolore alle spalle, al collo, alla parte superiore delle braccia, ai glutei, ai fianchi o alle cosce, rigidità nelle aree interessate, dolore o rigidità ai polsi, ai gomiti o alle ginocchia
- infiammazione dei nervi: i sintomi possono includere dolore, debolezza e paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré)

- Per maggiori informazioni sui sintomi di uno qualsiasi degli effetti precedenti, leggere il paragrafo 4 ("Possibili effetti indesiderati"). Si rivolga al medico se ha dubbi o preoccupazioni.

### **Scheda per il Paziente**

Le informazioni principali di questo foglietto illustrativo sono contenute anche nella Scheda per il Paziente che Le è stata consegnata dal medico. È importante portare sempre con sé la Scheda per il Paziente e mostrarla a un operatore sanitario in caso di segni e sintomi che possano indicare reazioni avverse immuno-correlate (elencate sopra nella sezione “Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi”), per ricevere una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato.

### **Monitoraggio durante il trattamento con Tizveni**

Il suo medico eseguirà esami regolari (test di funzionalità epatica, test di funzionalità renale, esami di diagnostica per immagini radiografiche) prima e durante il trattamento.

Il suo medico eseguirà anche esami regolari del sangue prima e durante il trattamento con Tizveni per monitorare i livelli di zucchero nel sangue e i livelli di ormoni nel suo corpo. Questo perché i livelli di zucchero nel sangue e degli ormoni possono essere influenzati da Tizveni.

### **Bambini e adolescenti**

Tizveni non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Tizveni**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include medicinali a base di erbe e farmaci ottenuti senza prescrizione.

In particolare, informi il medico se sta assumendo eventuali medicinali che riducono l'attività del sistema immunitario, compresi i corticosteroidi (come ad esempio il prednisone), dal momento che questi medicinali possono interferire con l'effetto di Tizveni. Tuttavia, una volta che avrà iniziato il trattamento con Tizveni, il medico può prescriberle i corticosteroidi per ridurre eventuali effetti collaterali che potrebbe avere.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Non deve assumere Tizveni se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non lo prescriva espressamente per Lei. Gli effetti di Tizveni nelle donne in gravidanza non sono noti, ma è possibile che il principio attivo, tislelizumab, possa arrecare danni al nascituro.

- Se lei è una donna che potrebbe rimanere incinta, deve usare un metodo contraccettivo efficace mentre è in trattamento con Tizveni e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tizveni.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.

Non è noto se Tizveni sia escreto nel latte materno. Non si può escludere il rischio per il neonato allattato al seno. Se sta allattando con latte materno, informi il medico. Lei non deve allattare al seno durante il trattamento con Tizveni e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tizveni.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tizveni altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sentirsi stanchi o deboli sono possibili effetti indesiderati di Tizveni. Non guidi veicoli né usi macchinari dopo che le è stato dato Tizveni a meno che non sia sicuro di sentirsi bene.

### **Tizveni contiene sodio**

Informi il medico se sta seguendo una dieta povera di sodio (a basso contenuto di sale), prima di assumere Tizveni. Questo medicinale contiene 1,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ml di concentrato. Una singola infusione di Tizveni contiene 32 mg di sodio in due flaconcini da 10 ml. Questo equivale all'1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### 3. Come viene somministrato Tizveni

Tizveni le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto la supervisione di un medico esperto.

- La dose giornaliera raccomandata di Tizveni è 200 mg, che viene somministrata mediante infusione endovenosa (fleboclisi in vena) una volta ogni 3 settimane.
- La prima dose di Tizveni sarà somministrata con infusione durante un periodo di 60 minuti. Se tollera bene la prima dose, l'infusione successiva può essere somministrata nell'arco di 30 minuti.
- Quando Tizveni è somministrato in associazione alla chemioterapia, Le sarà somministrato prima Tizveni e dopo la chemioterapia.
- Faccia riferimento al foglio illustrativo degli altri farmaci antitumorali per capire l'uso di questi medicinali. Se ha dubbi, si rivolga al medico.
- Il medico deciderà il numero di trattamenti di cui lei ha bisogno.

#### Se salta una dose di Tizveni

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.
- È molto importante che lei non salti una dose di questo medicinale.

#### Se interrompe il trattamento con Tizveni

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del farmaco. Non interrompa il trattamento con Tizveni prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul suo trattamento o sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati di Tizveni possono essere gravi (vedere l'elenco nella sezione "Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi" nella sezione 2 di questo foglio illustrativo). Se manifesta uno di questi effetti indesiderati gravi, **informi immediatamente il medico**.

#### I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati esclusivamente con Tizveni:

##### **Molto comuni** (possono colpire più di 1 persona su 10)

- ipotiroidismo (una ghiandola tiroidea ipoattiva che può causare stanchezza, aumento di peso, cambiamenti della pelle e dei capelli)
- tosse
- eruzione cutanea
- prurito
- stanchezza (affaticamento)
- diminuzione dell'appetito
- debolezza (emorragie o ecchimosi spontanee e infezioni frequenti, febbre, brividi e mal di gola (anemia))
- elevati livelli ematici di bilirubina, un prodotto di degradazione dei globuli rossi che può causare l'ingiallimento della pelle e degli occhi, indicando problemi al fegato
- aumento del livello dell'enzima epatico aspartato aminotransferasi nel sangue
- aumento del livello dell'enzima epatico alanina aminotransferasi nel sangue

##### **Comuni** (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- polmonite
- diarrea
- nausea
- emorragie o ecchimosi spontanee (trombocitopenia)
- infezioni frequenti, febbre, brividi, mal di gola o afte dovute a infezioni (neutropenia o linfopenia)

- sensazione di malessere (nausea), vomito, perdita di appetito, dolore al lato destro dello stomaco, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, sonnolenza, urine di colore scuro, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale - possibili sintomi di problemi al fegato (epatite)
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- dolore ai muscoli (mialgia)
- respiro affannoso, tosse o dolore al petto - possibili sintomi di problemi polmonari (polmonite)
- stanchezza, gonfiore alla base del collo, dolore alla gola - possibili sintomi di problemi alla ghiandola tiroide (tiroidite)
- aumento del livello di zucchero nel sangue, sete, secchezza delle fauci, necessità di urinare più frequentemente, stanchezza, aumento dell'appetito con perdita di peso, confusione, nausea, vomito, alito dall'odore fruttato, difficoltà a respirare e pelle secca o arrossata: possibili sintomi di iperglicemia
- stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni (iponatriemia)
- debolezza muscolare, spasmi muscolari, anomalie del ritmo cardiaco (ipokaliemia)
- ipertiroidismo (una ghiandola tiroidea iperattiva che può causare iperattività, sudorazione, perdita di peso e sete)
- respirazione difficoltosa (dispnea)
- aumento della pressione sanguigna (ipertensione)
- ulcere in bocca o ulcere con infiammazione delle gengive (stomatite)
- aumento del livello dell'enzima epatico fosfatasi alcalina nel sangue
- elevato livello ematico dell'enzima creatina chinasi
- elevato livello ematico di creatinina

**Non comuni** (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- variazioni nella quantità o nel colore delle urine, dolore durante la minzione, dolore nella zona dei reni - possibili sintomi di problemi ai reni (nefrite)
- diarrea o movimenti intestinali più frequenti del normale, feci nere, catramose e appiccicose, sangue o muco nelle feci, forte dolore o tenerezza allo stomaco - possibili sintomi di problemi all'intestino (colite)
- forte dolore alla parte superiore dello stomaco, nausea, vomito, febbre, addome tenero - possibili sintomi di problemi al pancreas (pancreatite)
- glicemia elevata, sensazione di fame o sete superiore al normale, minzione più frequente del normale: possibili sintomi di diabete mellito
- dolore muscolare, rigidità, debolezza, dolore al petto o forte stanchezza - possibili sintomi di problemi muscolari (miosite)
- dolore al petto, battito cardiaco rapido o anomalo, respiro corto a riposo o durante l'esercizio fisico, accumulo di liquidi con gonfiore alle gambe, alle caviglie e ai piedi, stanchezza - possibili sintomi di problemi al muscolo cardiaco (miocardite)
- dolore alle articolazioni, rigidità, gonfiore o arrossamento, riduzione dell'ampiezza di movimento delle articolazioni - possibili sintomi di problemi articolari (artrite)
- arrossamento, dolore e gonfiore oculare, possibili sintomi di problemi che interessano l'uvea, lo strato sottostante il bianco del bulbo oculare (uveite)
- insufficienza surrenalica (disturbo in cui le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di alcuni ormoni)
- infiammazione dei nervi: i sintomi possono includere dolore, debolezza e paralisi delle estremità (sindrome di Guillain-Barré)
- brividi o tremori, prurito o eruzione cutanea, vampate di calore, respiro corto o affannoso, vertigini o febbre che possono verificarsi durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione - possibili sintomi di reazione correlata all'infusione
- basso livello ematico di leucociti
- elevati livelli ematici di emoglobina, potassio e sodio
- basso livello ematico di albumina

**Rari** (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)

- dolore al petto, febbre, tosse, palpitazioni possibili sintomi di problemi alla membrana che circonda il cuore (pericardite)

- mal di testa frequenti, alterazioni della vista (ipovisione o visione doppia), stanchezza e/o debolezza, confusione, abbassamento della pressione sanguigna, vertigini possibili sintomi di problemi alla ghiandola pituitaria (ipofisite)
- prurito o desquamazione della pelle, piaghe cutanee possibili sintomi di gravi reazioni cutanee

**I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con Tizveni quando è dato insieme ad altri medicinali antitumorali**

Noti che è importante che lei legga anche il foglio illustrativo degli altri medicinali antitumorali che riceve dal momento che possono causare effetti indesiderati.

**Molto comuni** (possono colpire più di 1 persona su 10)

- respiro affannoso, tosse o dolore al petto – possibili sintomi di problemi ai polmoni (polmonite)
- livelli aumentati dello zucchero nel sangue, sete, bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente, stanchezza, appetito aumentato con perdita di peso, confusione, nausea, vomito, alito fruttato, difficoltà a respirare e pelle secca o arrossata – possibili sintomi di iperglicemia
- tiroide ipoattiva che può causare stanchezza, aumento di peso, alterazioni della pelle e dei capelli (ipotiroidismo)
- tiroide iperattiva, che può causare iperattività, sudorazione, perdita di peso e sete (ipertiroidismo)
- tosse
- respirazione difficoltosa (dispnea)
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolori articolari (artralgia)
- stanchezza (affaticamento)
- aumento del livello ematico dell'enzima epatico aspartato aminotransferasi
- aumento del livello ematico dell'enzima epatico alanina aminotransferasi
- aumento del livello ematico della bilirubina, un prodotto di degradazione dei globuli rossi
- aumento del livello ematico dell'enzima epatico fosfatasi alcalina
- bassi livelli di emoglobina
- bassi livelli delle seguenti cellule del sangue: leucociti, neutrofilo, piastrine
- livelli elevati dei seguenti enzimi: alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, aspartato aminotransferasi
- livelli elevati di bilirubina
- livelli elevati di creatinina e creatinina
- livelli elevati di potassio
- bassi livelli di potassio e sodio

**Comuni** (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- nausea, vomito, perdita di appetito, dolore al lato destro dello stomaco, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, sonnolenza, urina di colore scuro, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale – possibili sintomi di problemi al fegato (epatite)
- diarrea o movimenti intestinali più intensi del normale, feci nere catramose, appiccicose, sangue o muco nelle feci, dolore intenso o dolorabilità allo stomaco – possibili sintomi di problemi intestinali (colite)
- livelli alti dello zucchero nel sangue, sensazione di fame o di sete più del normale, urinare più spesso del normale – possibili sintomi di diabete mellito
- brividi o tremore, prurito o eruzione cutanea, rossore, respiro affannoso o sibilante, capogiro o febbre che possono verificarsi durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione – possibili sintomi di reazione correlata all'infusione
- dolore al petto, battito cardiaco rapido o anormale, respiro affannoso a riposo o durante attività, accumulo di liquidi con gonfiore a gambe, caviglie e piedi, stanchezza – possibili sintomi di problemi al muscolo cardiaco (miocardite)
- dolore articolare, rigidità, gonfiore o arrossamento, ridotta mobilità delle articolazioni – possibili sintomi di problemi alle articolazioni (artrite)
- piaghe o ulcere della bocca con infiammazione delle gengive (stomatite)
- prurito

- dolore ai muscoli (mialgia)
- livelli elevati di emoglobina
- livelli elevati di sodio

**Non comuni** (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- cambiamenti della quantità e del colore dell'urina, dolore durante la minzione, dolore nell'area dei reni – possibili sintomi di problemi ai reni (nefrite)
- stanchezza, gonfiore alla base del collo, dolore davanti alla gola – possibili sintomi di problemi alla ghiandola tiroidea (tiroidite)
- dolore intenso alla parte superiore dello stomaco, nausea, vomito, febbre, dolorabilità dell'addome – possibili sintomi di problemi al pancreas (pancreatite)
- dolore ai muscoli, rigidità, debolezza, dolore al petto o grande stanchezza – possibili sintomi di problemi ai muscoli (miosite)
- problemi gravi ai nervi, che possono causare respirazione difficoltosa, sensazione di formicolio o di formicolamento alle dita delle mani, dei piedi, alle caviglie o ai polsi, debolezza alle gambe che si diffonde alla parte superiore del corpo, camminata instabile o incapacità a camminare o salire le scale, difficoltà con i movimenti facciali inclusi parlare, masticare o inghiottire, visione doppia o incapacità a muovere gli occhi, difficoltà con il controllo della vescica o della funzione intestinale, battito cardiaco rapido e paralisi – possibili sintomi della sindrome di Guillain-Barré

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi elencati sopra.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Tizveni**

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento del prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tizveni non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2°C a 8°C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25°C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione diluita non deve essere congelata.

Non conservare porzioni non utilizzate della soluzione per infusione per il loro riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Tizveni**

- Il principio attivo è tislelizumab. Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di tislelizumab.
- Ogni flaconcino contiene 100 mg di tislelizumab in 10 ml di concentrato.

Gli altri componenti sono sodio citrato diidrato (vedere paragrafo 2 “Tizveni contiene sodio”), acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell’aspetto di Tizveni e contenuto della confezione**

Tizveni concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra.

Tizveni è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 2 (2 confezioni da 1) flaconcini.

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d’informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

I flaconcini di Tizveni sono esclusivamente monouso. Ogni flaconcino contiene 100 mg di tislelizumab.

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando una tecnica asettica.

#### **Preparazione della soluzione per infusione**

- Sono necessari due flaconcini di Tizveni per ogni dose.
- Rimuovere i flaconcini dal frigorifero, avendo cura di non agitarli.
- Ispezionare visivamente ogni flaconcino per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Il concentrato è una soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra. Non usare un flaconcino se la soluzione è torbida, o se si osservano particelle visibili o alterazioni della colorazione.
- Capovolgere delicatamente i flaconcini senza agitarli. Aspirare la soluzione dai due flaconcini (un totale di 200 mg in 20 ml) in una siringa e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa contenente soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 2 e 5 mg/mL. Miscelare la soluzione diluita, capovolgendo delicatamente per evitare la formazione di schiuma o eccessiva viscosità della soluzione.

#### **Somministrazione**

- Somministrare la soluzione diluita di Tizveni tramite infusione attraverso una linea di somministrazione endovenosa con filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron con una superficie di circa 10 cm<sup>2</sup>.
- La prima infusione deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non devono essere co-somministrati altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.
- Tizveni non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso.
- Tizveni non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2°C a 8°C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25°C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.
- La soluzione diluita non deve essere congelata.
- Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- La linea endovenosa deve essere lavata alla fine dell'infusione.
- I flaconcini di Tizveni sono solo monouso.