BeOne

Tevimbra 100 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab. Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml). Tislelizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)- Antikörper, der in rekombinanten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1,6 mg Natrium und 0,2 mg Polysorbat 20 (E 432).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 6,5 und eine Osmolalität von etwa 270 bis 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Tevimbra in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC)

Tevimbra in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (*Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer*, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten.

Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*Gastric or gastroesophageal junction*, G/GEJ)

Tevimbra in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (*Tumour Area Positivity*) von ≥ 5 % aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (*Oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

Nasopharynxkarzinom (*Nasopharyngeal Carcinoma*, NPC)

Tevimbra in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tevimbra muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

PD-L1-Testung

Wenn entsprechend der Indikation die Patientenauswahl für die Behandlung mit Tevimbra auf der PD-L1-Tumorexpression basiert, sollte diese mit einem IVD mit CE-Kennzeichnung und entsprechender Zweckbestimmung ermittelt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte ein anderer, validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Tevimbra-Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt entweder 200 mg einmal alle 3 Wochen oder 400 mg einmal alle 6 Wochen, jeweils verabreicht als intravenöse Infusion.

Bei resezierbarem NSCLC in der adjuvanten Behandlungsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tevimbra 400 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 6 Wochen.

Tevimbra-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt entweder 200 mg einmal alle 3 Wochen oder 400 mg einmal alle 6 Wochen, jeweils verabreicht als intravenöse Infusion, in Kombination mit einer Chemotherapie.

Wenn Tevimbra und die Chemotherapie am selben Tag verabreicht werden, muss Tevimbra vor der Chemotherapie verabreicht werden. Beachten Sie die Empfehlungen zur Dosierung sowie zur Anwendung von Corticosteroiden als Prämedikation zur Vorbeugung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen in der Fachinformation des Chemotherapeutikums.

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen mit Tevimbra bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC sollten Patienten eine neoadjuvante Behandlung mit Tevimbra (200 mg alle 3 Wochen) in Kombination mit Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, was eine definitive Operation ausschließt, oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität erhalten, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tevimbra (400 mg alle 6 Wochen) als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen oder bis zum Krankheitsrezidiv, zur Metastasierung oder zu einer inakzeptablen Toxizität.

Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt 4.4)

Eine Dosisreduzierung von Tevimbra als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Tevimbra soll, wie in Tabelle 1 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten
Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 1 Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad[1]	Behandlungsmodifikation für Tevimbra
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN	Aussetzen[2,3]
	ALT oder AST > 8 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaft absetzen[3]
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen[2,3]
	Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Schwere kutane Nebenwirkungen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen[2,3] Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen[2] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen[3] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.[3]
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen[2,3] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Corticosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.[3]
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 × Baseline oder > 1,5 bis 3 × ULN)	Aussetzen[2,3]
	Grad 3 (Kreatinin > 3 × Baseline oder > 3 bis 6 × ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 × ULN)	Dauerhaft absetzen[3]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad[1]	Behandlungsmodifikation für Tevimbra
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen[2,3]
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 × ULN)	Aussetzen[2,3]
	Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndrom[4]	Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndrom Grad 2	Dosis/Dosen aussetzen, bis die Symptome abgeklungen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden abgeschlossen ist
	Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndrom Grad 3 oder 4	Behandlung dauerhaft absetzen
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (*upper limit of normal*)

[1] Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.

[2] Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Corticosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Corticosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Corticosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.

[3] Empfohlen wird eine erste Dosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine erste Dosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.

[4] Tritt als Überlappung von zwei oder allen drei Erkrankungen auf. Der schwerste CTCAE-Grad aus den einzelnen Ereignissen sollte zur Bestimmung der empfohlenen Behandlungsmodifikation herangezogen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Tevimbra ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die erste Infusion von 200 mg muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Die Infusion der ersten Dosis Tevimbra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis einmal alle 3 Wochen angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, zur Beurteilung des PD-L1-Status des Tumors eine gut validierte Methode zu wählen, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu minimieren.

Patientenkarte

Patienten, die mit Tevimbra behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra mit dem Patienten besprechen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Ereignis-

se besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Corticosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Corticosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Corticosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach einer Besserung auf einen Grad ≤ 1 sollte ein Ausschleichen der Corticosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID, *autoimmune disease*) legen Daten aus Beobachtungsstudien nahe, dass das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AID erhöht sein kann. Außerdem traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, aber die Mehrheit war leicht und kontrollierbar.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Ausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll Tislelizumab, wie in Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), einschließlich Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), von denen einige tödlich verliefen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCAR soll Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCAR bestätigt werden, soll Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*, HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen
Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Corticosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Corticosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Corticosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1
Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes soll Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose (Grad ≥ 3) soll Tislelizumab ausgesetzt werden und es soll eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis, nicht-infektiöse Zystitis, Immunthrombozytopenie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abstoßung eines soliden Organtransplantats
Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit

Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten soll der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie und Zytopenien. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome von HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss Tislelizumab zwecks diagnostischer Abklärung ausgesetzt und eine Behandlung für HLH eingeleitet werden. Bei Bestätigung der HLH ist die Anwendung von Tislelizumab zu beenden.

Immunvermitteltes Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndrom

Bei Tislelizumab sind Fälle des Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndroms (das als Überlappung von zwei oder aller drei Erkrankungen auftrat) beobachtet worden, einige mit tödlichem Ausgang. Frühzeitige Erkennung und intensive Behandlung sind unerlässlich, um die assoziierte Morbidität und das Mortalitätsrisiko zu bewältigen (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des ECOG-Performance-Status größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen; aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erforderte; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erforderte; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten soll Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Tevimbra ist in Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verdünnen. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro ml des Konzentrats, entsprechend 4 mg in zwei 10-ml-Durchstechflaschen einer einzelnen Infusion von Tevimbra. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450- Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Corticosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von niedrigen Dosen systemischer Corticosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Tislelizumab vermieden werden. Systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Corticosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tevimbra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tislelizumab als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 952 Patienten mit verschiedenen Tumorarten, die 200 mg Tislelizumab alle 3 Wochen erhalten haben. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Anämie (27,7 %) Aspartat-Aminotransferase erhöht (24,7 %), Ermüdung/Fatigue (24,6 %) und Alanin-Aminotransferase erhöht (22,0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 (≥ 2 %) waren Anämie (4,8 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (3,7 %), Pneumonie (3,6 %), Hyponatriämie (2,9 %), Bilirubin im Blut erhöht (2,8 %), Hypertonie (2,4 %) und Ermüdung/Fatigue (2,1 %). Bei 1,0 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,61 %), Pneumonitis (0,10 %), Hepatitis (0,10 %), Thrombozytopenie (0,05 %), Dyspnoe (0,05 %) und verringerter Appetit (0,05 %). Von den 1 952 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 40,7 % länger als 6 Monate und bei 24,7 % länger als 12 Monate.

Die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie basiert auf Daten von 1 950 Patienten mit mehreren Tumorarten, die alle 3 Wochen 200 mg Tislelizumab erhielten, mit Ausnahme der Studie BGB A317-315, in der die Patienten zusätzlich Tislelizumab in einer Dosis von 400 mg einmal alle 6 Wochen als adjuvante Behandlung nach neoadjuvanter Therapie und Operation erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Neutropenie (71,6 %), Anämie (67,2 %), Thrombozytopenie (48,7 %), Übelkeit (43,3 %), Ermüdung/Fatigue (40,8 %), verminderter Appetit (40,1 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (30,6 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (30,3 %), Ausschlag (21,4 %) und Diarrhö (20,3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 (≥ 2 %) waren Neutropenie (45,2 %), Anämie (14,5 %), Thrombozytopenie (14,1 %), Hyponatriämie (4,6 %), Hypokaliämie (4,5 %), Ermüdung/Fatigue (4,2 %), Pneumonie (4,0 %), Lymphopenie (3,1 %), Ausschlag (2,9 %), verminderter Appetit (2,6 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (2,2 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (2,1 %). Bei 1,3 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,50 %), Pneumonitis (0,30 %), Dyspnoe (0,20 %), Myokarditis (0,20 %), Hepatitis (0,05 %) Thrombozytopenie (0,05 %), Kolitis (0,05 %), Hypokaliämie (0,05 %) und Myositis (0,05 %). Von den 1 950 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 56,5 % 6 Monate oder länger und bei 31,9 % 12 Monate oder länger.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in dem gepoolten Datensatz für die mit Tevimbra als Monotherapie (N = 1 952) und in Kombination mit Chemotherapie (N = 1 950) behandelten Patienten gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tislelizumab als Monotherapie in klinischen Studien wider. Einzelheiten zu den signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie werden angegeben, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur Tislelizumab-Monotherapie festgestellt wurden.

Tabelle 2 Nebenwirkungen von Tevimbra als Monotherapie (N = 1 952)) und in Kombination mit Chemotherapie (N = 1 950)

	Tislelizumab-Monotherapie N = 1 952	**Tislelizumab plus Chemotherapie N = 1 950**
Nebenwirkungen	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie[1]	Häufig*	Sehr häufig*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie[2]	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie[3]	Sehr häufig*	Sehr häufig*
Neutropenie[4]	Häufig	Sehr häufig
Lymphopenie[5]	Häufig	Sehr häufig
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		
Sjögren-Syndrom	#	Gelegentlich
Myokarditis-Myositis-Myasthenia-gravis-Überlappungssyndrom	#	Gelegentlich*
Endokrine Erkrankungen		
Hypothyreose[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperthyreose[7]	Häufig	Häufig
Thyreoiditis[8]	Häufig	Gelegentlich
Nebenniereninsuffizienz[9]	Gelegentlich	Gelegentlich
Hypophysitis[10]	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyperglykämie[11]	Häufig	Sehr häufig
Hyponatriämie[12]	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie[13]	Häufig	Sehr häufig*
Diabetes mellitus[14]	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Guillain-Barré-Syndrom	Selten	Selten
Enzephalitis[15]	#	Selten
Myasthenia gravis	#	Selten
Augenerkrankungen		
Uveitis[16]	Gelegentlich	Gelegentlich
Herzerkrankungen		
Myokarditis[17]	Gelegentlich	Häufig*
Perikarditis	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie[18]	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig*	Häufig*
Pneumonitis[19]	Häufig*	Häufig*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

	Tislelizumab-Monotherapie N = 1 952	Tislelizumab plus Chemotherapie N = 1 950
Nebenwirkungen	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhö[20]	Sehr häufig	Sehr häufig
Stomatitis[21]	Häufig	Häufig
Pankreatitis[22]	Gelegentlich	Häufig
Kolitis[23]	Gelegentlich	Häufig
Zöliakie	Selten	#
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hepatitis[24]	Häufig*	Häufig*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[25]	Sehr häufig	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig	Sehr häufig
Vitiligo[26]	Gelegentlich	Gelegentlich
Erythema multiforme	Gelegentlich	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Selten	#
Toxische epidermale Nekrolyse[27]	Nicht bekannt*	Nicht bekannt*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	Häufig	Sehr häufig
Myalgie	Häufig	Häufig
Myositis[28]	Gelegentlich	Gelegentlich*
Arthritis[29]	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nephritis[30]	Gelegentlich	Gelegentlich
Nicht-infektiöse Zystitis[31]	Selten	#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung/Fatigue[32]	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber[33]	Sehr häufig	Sehr häufig
Verringerter Appetit	Sehr häufig*	Sehr häufig
Untersuchungen		
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Bilirubin im Blut erhöht[34]	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	Sehr häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion[35]	Häufig	Häufig

[1] Pneumonie umfasst die bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PTs) Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie, durch Pneumocystis jirovecii ausgelöste Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Pneumonie durch Candida, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Staphylokokken und virale Pneumonie.
[2] Anämie umfasst die PTs Anämie and Hämoglobin erniedrigt.
[3] Thrombozytopenie umfasst die PTs Thrombozytopenie, erniedrigte Thrombozytenzahl und Immunthrombozytopenie.
[4] Neutropenie umfasst die PTs Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.
[5] Lymphopenie umfasst die PTs Lymphopenie, erniedrigte Lymphozytenzahl und erniedrigter Anteil an Lymphozyten.
[6] Hypothyreose umfasst die PTs Hypothyreose, antithyreoidale Antikörper erhöht, immunvermittelte Unterfunktion der Schilddrüse, Schilddrüsenhormone erniedrigt, Thyroxin frei erniedrigt, Trijodthyronin frei erniedrigt, Trijodthyronin erniedrigt, primäre Hypothyreose, zentrale Hypothyreose und Thyroxin erniedrigt.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 5,1 % der Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (1,3 %), Grad 2 (2,1 %), Grad 3 (1,3 %), Grad 4 (0,3 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 4,1 Monate (Spanne: 1,0 Tage bis 55,0 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,8 Monate (Spanne: 7,0 Tage bis 33,7 Monate). Bei 1,8 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,9 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Pneumonitis klang bei 47,0 % der Patienten ab.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Pneumonitis häufiger bei Patienten mit einer vorherigen Thoraxbestrahlung auf (8,4 %) als bei Patienten, die keine vorherige Thoraxbestrahlung erhalten hatten (3,6 %).

Unter den NSCLC-Patienten, die Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, kam es bei 11,2 % zu einer Pneumonitis. Unter den mit der Tislelizumab-Monotherapie behandelten NSCLC-Patienten trat bei 8,3 % eine Pneumonitis auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,2 % der Patienten eine immunvermittelte Hepatitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,2 %), Grad 3 (0,6 %) und Grad 4 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 22,0 Tage (Spanne: 1,0 Tage bis 4,1 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,1 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 6,6 Monate). Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab aufgrund einer immunvermittelten Hepatitis unterbrochen. Hepatitis klang bei 60,9 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut bei 12,6 % der Patienten auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (7,7 %), Grad 2 (3,7 %), Grad 3 (1,0 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 36,1 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 1,1 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 36,7 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt, und bei 1,3 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Nebenwirkungen der Haut klangen bei 72,0 % der Patienten ab.

In der Überwachung nach Markteinführung wurde über Fälle von SJS und TEN berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Fortsetzung der Tabelle

[7] Hyperthyreose umfasst die PTs Thyreotropin im Blut erniedrigt, Hyperthyreose, immunvermittelte Überfunktion der Schilddrüse, Thyroxin frei erhöht, Thyroxin erhöht, freies Trijodthyronin erhöht und Trijodthyronin erhöht.
[8] Thyreoiditis umfasst die PTs Thyreoiditis, Immunthyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, stumme Thyreoiditis und Thyreoiditis subakut.
[9] Nebenniereninsuffizienz umfasst die PTs Addisonsche Krankheit, Nebenniereninsuffizienz, Glucocorticoid-Mangel, immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz primär und Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär.
[10] Hypophysitis umfasst die PTs Hypophysitis und Hypopituitarismus.
[11] Hyperglykämie umfasst die PTs Hyperglykämie und Glukose im Blut erhöht.
[12] Hyponatriämie umfasst die PTs Hyponatriämie und erniedrigtes Natrium im Blut.
[13] Hypokaliämie umfasst die PTs Hypokaliämie und erniedrigtes Kalium im Blut.
[14] Diabetes mellitus umfasst die PTs Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose, diabetische Ketose, Ketoazidose, Diabetes mellitus Typ 1 und latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen.
[15] Enzephalitis umfasst den PT immunvermittelte Enzephalitis.
[16] Uveitis umfasst die PTs Chorioretinitis, Iridozyklitis, Uveitis und Iritis.
[17] Myokarditis umfasst die PTs Myokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Autoimmunmyokarditis.
[18] Hypertonie umfasst die PTs Hypertonie, erhöhter Blutdruck und essenzielle Hypertonie.
[19] Pneumonitis umfasst die PTs Pneumonitis, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und organisierende Pneumonie.
[20] Diarrhö umfasst die PTs Diarrhö und häufige Darmentleerungen.
[21] Stomatitis umfasst die PTs Stomatitis, Mundulzeration, Erosion an der Mundschleimhaut und aphthöses Ulkus.
[22] Pankreatitis umfasst die PTs Amylase erhöht, Lipase erhöht, Pankreatitis und akute Pankreatitis.
[23] Kolitis umfasst die PTs autoimmune Kolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa und immunvermittelte Enterokolitis.
[24] Hepatitis umfasst die PTs Hepatitis, arzneimittelbedingter Leberschaden, Lebertoxizität, Leberfunktion anomal, immunvermittelte Hepatitis, Leberverletzung und autoimmune Hepatitis.
[25] Ausschlag umfasst die PTs Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ekzem, erythematöser Hautausschlag, Dermatitis, akute febrile neutrophile Dermatose, autoimmune Dermatitis, allergische Dermatitis, Dermatitis exfoliativa, Ausschlag papulös, Urtikaria, Erythem, Exfoliation der Haut, Medikamentenausschlag, makulöser Ausschlag, Psoriasis, Ausschlag pustulös, akneiforme Dermatitis, Ausschlag mit Juckreiz, lichenoide Keratose, Handekzem, immunvermittelte Dermatitis, Ausschlag follikulär, Erythema nodosum und Pemphigoid.
[26] Vitiligo umfasst die PTs Leukoderm-Depigmentierung, Hauthypopigmentierung undVitiligo.
[27] Erfahrung nach der Markteinführung.
[28] Myositis umfasst die PTs Myositis, Rhabdomyolyse und immunvermittelte Myositis.
[29] Arthritis umfasst die PTs Arthritis, Polyarthritis und immunvermittelte Arthritis.
[30] Nephritis umfasst die PTs Nephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose, Glomerulonephritis membranös, immunvermittelte Nierenkrankheit, tubulo-interstitielle Nephritis und immunvermittelte Nephritis.
[31] Nicht-infektiöse Zystitis umfasst die PTs nicht-infektiöse Zystitis und immunvermittelte Zystitis. Nach der Markteinführung wurde über Fälle von immunvermittelter Zystitis berichtet.
[32] Ermüdung/Fatigue umfasst die PTs Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein, physische Dekonditionierung und Lethargie.
[33] Fieber umfasst die PTs Körpertemperatur erhöht und Fieber.
[34] Bilirubin im Blut erhöht umfasst die PTs Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht und Hyperbilirubinämie.
[35] Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion umfasst PTs für anaphylaktische Reaktion, Schüttelfrost, Hornhautödem, Dermatitis allergisch, Medikamentenausschlag, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Gesichtsödem, Zahnfleischschwellung, Überempfindlichkeit, Kehlkopfobstruktion, Kehlkopfödem, Lippenödem, Lippe geschwollen, Schwellung im Mund, allergischer Pruritus, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, allergische Rhinitis, schwellendes Gesicht, Zungenödem, Typ-I-Allergie, Urtikaria, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
* Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang
\# Nicht berichtet in dieser gepoolten Einstellung

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,6 % der Patienten eine immunvermittelte Kolitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,4 %) und vom Grad 3 (0,2 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,0 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 26,5 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 28,0 Tage (Spanne: 9,0 Tage bis 26,7 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,4 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Kolitis klang bei 81,8 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,8 % der Patienten immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,3 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 39,3 Monate) und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 5,0 Tage bis 5,2 Monate). Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myositis/Rhabdomyolyse klang bei 75,0 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Hypothyreose:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 13,8 % der Patienten eine Hypothyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (6,4 %), Grad 2 (7,3 %), Grad 3 (0,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 4,0 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 29,9 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 2,1 Monate (Spanne: 2,0 Tage bis 27,0 Monate). Tislelizumab wurde bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,6 % der Patienten unterbrochen.
Hypothyreose klang bei 36,4 % der Patienten ab.

Hyperthyreose:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 5,1 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (4,4 %) und Grad 2 (0,7 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,1 Monate (Spanne: 6,0 Tage bis 39,4 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 1,4 Monate (Spanne: 8,0 Tage bis 22,1 Monate). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,3 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Hyperthyreose klang bei 77,0 % der Patienten ab.

Thyreoiditis:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,1 % der Patienten eine Thyreoiditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,5 %) und vom Grad 2 (0,6 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 20,7 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 2,0 Monate (Spanne: 20,0 Tage bis 15,3 Monate). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,2 % der Patienten unterbrochen. Thyreoiditis klang bei 38,1 % der Patienten ab.

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,5 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 10,3 Monate (Spanne: 1,4 Monate bis 16,9 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung betrug 1,9 Monate (Spanne: 30,0 Tage bis

13,6 Monate). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,4 % der Patienten unterbrochen. Nebenniereninsuffizienz klang bei 30,0 % der Patienten ab.

Hypophysitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Hypophysitis (Grad 2) bei 0,3 % der Patienten auf.

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 9,0 Monate (Spanne: 22,0 Tage bis 16,2 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung betrug 2,3 Monate (nur 1 abgeklungenes Ereignis). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei keinem Patienten unterbrochen. Hypophysitis klang bei 20,0 % der Patienten ab.

Diabetes mellitus Typ 1
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,6 % der Patienten Diabetes mellitus Typ 1 auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,5 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 36,1 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 22,0 Tage (Spanne: 5,0 Tage bis 3,6 Monate). Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,2 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Diabetes mellitus Typ 1 klang bei 8,3 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,2 % der Patienten immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,1 %) und Grad 3 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,5 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 12,1 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 9,0 Tage (gleich für 2 abgeklungene Ereignisse). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung klang bei 50,0 % der Patienten ab.

Immunvermittelte Myokarditis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,8 % der Patienten eine immunvermittelte Myokarditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,4 %), Grad 2 (0,2 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,6 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 33,6 Monate), und die mittlere Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 15,6 Monate). Bei 0,4 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,4 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myokarditis klang bei 60,0 % der Patienten ab.

Bei 1,2 % der Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, kam es zu einer Myokarditis, darunter auch Ereignissen vom Grad 5 (0,2 %).

Wirkungen auf die Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren
Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Tislelizumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz.

Infusionsbedingte Reaktionen
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 3,0 % der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf, darunter Ereignisse vom Grad 3 (0,1 %). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet.

Laborauffälligkeiten
Bei Patienten, die mit Tislelizumab-Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 0,1 % für erhöhtes Hämoglobin, 4,4 % für erniedrigtes Hämoglobin, 0,9 % für erniedrigte Leukozyten, 8,9 % für erniedrigte Lymphozyten, 0,2 % für erhöhte Lymphozyten, 2,1 % für erniedrigte Neutrophile, 1,3 % für erniedrigte Thrombozyten, 2,6 % für erhöhte Alanin-Aminotransferase, 0,3 % für erniedrigtes Albumin, 2,7 % für erhöhte alkalische Phosphatase, 4,8 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,8 % für erhöhtes Bilirubin, 1,9 % für erhöhte Kreatinkinase, 1,2 % für erhöhtes Kreatinin, 4,4 % für erhöhte Glukose, 0,5 % für erniedrigte Glukose, 0,9 % für erhöhtes Kalium, 2,9 % für erniedrigtes Kalium, 0,1 % für erhöhtes Natrium, 6,5 % für erniedrigtes Natrium.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 14,2 % bei erniedrigtem Hämoglobin, 23,3 % bei verminderten Leukozyten, 17,9 % bei erniedrigten Lymphozyten, 0,1 % bei erhöhten Lymphozyten, 47,2 % bei verminderten Neutrophilen, 14,1 % bei verminderten Blutplättchen, 3,5 % bei erhöhter Alanin-Aminotransferase, 0,5 % bei erniedrigtem Albumin, 0,8 % bei erhöhter alkalischer Phosphatase, 3,1 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,0 % für erhöhtes Bilirubin, 2,3 % für erhöhte Kreatinkinase, 1,8 % für erhöhtes Kreatinin, 0,5 % für erniedrigte Glukose, 1,2 % für erhöhte Glukose, 1,3 % für erhöhtes Kalium, 7,6 % für vermindertes Kalium, 0,3 % für erhöhtes Natrium und 11,5 % für erniedrigtes Natrium.

Immunogenität
Von 3 614 Patienten, die hinsichtlich Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) auswertbar waren, wurden 21,1 % der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Bei 0,9 % der Patienten wurden neutralisierende Antikörper (*neutralising antibodies*, NAbs) nachgewiesen. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass der ADA-Status eine statistisch signifikante Kovariate für die Clearance war; das Vorhandensein therapiebedingter ADA gegen Tislelizumab scheint jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Wirksamkeit zu haben.

Bei den ADA-auswertbaren Patienten, die 200 mg einmal alle drei Wochen als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie (einschließlich 400 mg adjuvant einmal alle sechs Wochen bei operablem NSCLC) behandelt wurden, wurden in der ADA-positiven Population im Vergleich zur ADA-negativen Population die folgenden Raten an Nebenwirkungen beobachtet: Grad ≥ 3 Nebenwirkungen 52,5 % gegenüber 42,1 %, schwerwiegende Nebenwirkungen 39,0 % gegenüber 31,8 %, Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Tislelizumab-Behandlung führten, 12,3 % gegenüber 11,4 %: (bei Monotherapie); UE vom Grad ≥ 3 80,0 % vs. 78,6 %, SUE 43,3 % vs. 41,0 %, UE, die zum Abbruch der Tislelizumab-Behandlung führen 13,6 % vs. 13,5 % (bei Kombinationstherapie).
Patienten, die therapiebedingte ADAs entwickelten, wiesen bei Studienbeginn tendenziell einen schlechteren Gesundheitszustand und schwerere Krankheitsmerkmale auf, was die Interpretation der Sicherheitsanalyse erschweren kann.
Die verfügbaren Daten lassen keine eindeutigen Schlüsse auf mögliche Nebenwirkungsmuster zu.

Ältere Patienten
Insgesamt wurden unter Tislelizumab-Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von < 65 Jahren und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren festgestellt. Die Daten für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit Tislelizumab vor. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll unverzüglich eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF09

Wirkmechanismus

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper gegen PD-1, der an die extrazelluläre Domäne des humanen PD-1 bindet. Er blockiert kompetitiv die Bindung von PD-L1 und PD-L2, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität von T-Zellen in zellbasierten *In-vitro*-Tests.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Basierend auf einer Modellierung und Simulation der Expositions-Wirkungs-Beziehungen für die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab gibt es keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen den Dosierungen 200 mg einmal alle 3 Wochen und 400 mg einmal alle 6 Wochen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC: BGB-A317-315
BGB-A317-315 war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Tislelizumab plus platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvantem Tislelizumab als Monotherapie versus einer neoadjuvanten Behandlung mit Placebo plus platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvantem Placebo bei Patienten mit resezierbarem NSCLC im Stadium II oder IIIA.

Die Studie umfasste Patienten mit histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium II oder IIIA (gemäß AJCC, 8. Auflage) mit ECOG-PS von 0 oder 1 und keinen bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sowie bestätigter Eignung für eine R0-Resektion mit kurativer Intention. Patienten mit Stadium IIIB wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die folgenden Selektionskriterien definieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die in das Anwendungsgebiet eingeschlossen sind und die eine Patientenpopulation mit einer Erkrankung des Stadiums II – IIIA gemäß der 8. Auflage der AJCC-Staging-Kriterien widerspiegeln:

- Tumorgröße > 4 cm; oder Tumoren jeglicher Größe mit entweder N1- oder N2-Status
- Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direkt in die Pleura visceralis, die Pleura parietalis, die Brustwand, den Hauptbronchus, den Nervus phrenicus, die Pleura mediastinalis, das parietale Perikard)
- Tumoren > 4 cm, die eine sich bis zum Hilus erstreckende obstruktive Atelektase verursachen und dabei Teile der Lunge, die ganze Lunge oder einen Hauptbronchus einbeziehen, unabhängig von der Entfernung zur Carina, oder die in die Pleura visceralis eindringen (PL1 oder PL2) mit N0-Status;
- Tumoren mit einem oder mehreren separaten Knoten im selben Lappen wie das primäre Lungenkarzinom

Insgesamt wurden 453 Patienten randomisiert (1:1) folgenden Behandlungen zugeteilt:

- Tislelizumab-Arm: neoadjuvantes Tislelizumab 200 mg an Tag 1 in Kombination mit entweder Cisplatin 75 mg/m^2 oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Pemetrexed 500 mg/m^2 oder Paclitaxel 175 mg/m^2 an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus für 3 bis 4 Zyklen. Im Anschluss an die Operation wurde adjuvantes Tislelizumab 400 mg alle 6 Wochen für bis zu 8 Zyklen gegeben.
- Placebo-Arm: neoadjuvantes Placebo an Tag 1 in Kombination mit entweder Cisplatin 75 mg/m^2 oder Carboplatin AUC 5 mg/ml/min und Pemetrexed 500 mg/m^2 oder Paclitaxel 175 mg/m^2 an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus für 3 bis 4 Zyklen. Im Anschluss an die Operation wurde adjuvantes Placebo alle 6 Wochen für bis zu 8 Zyklen gegeben.

Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erhielten Pemetrexed, und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Paclitaxel. Die Wahl von Cisplatin oder Carboplatin lag für alle Patienten im Ermessen der Prüfärzte. Wenn indiziert, erhielten die Patienten eine postoperative adjuvante Strahlentherapie vor der adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab oder Placebo. Die Verabreichung von Tislelizumab und Chemotherapie wurde fortgesetzt, bis die Behandlung abgeschlossen war, eine Krankheitsprogression, inakzeptable UE oder der Tod eintraten oder bis zur Entscheidung des Patienten und/oder desPrüfarztes, die Studienbehandlung zu beenden.

Die dual-primären Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (*event-free survival*, EFS) laut verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) und die Rate starken pathologischen Ansprechens (*major pathological response*, MPR) laut verblindeter unabhängiger pathologischer Überprüfung (*blinded independent pathological review*, BIPR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Rate pathologischer Komplettremissionen (*pathological complete response*, pCR) laut BIPR sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Demografische Daten und Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen gleich verteilt. Die Ausgangsmerkmale aller 453 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 30 bis 80 Jahre); 40 % waren ≥ 65 Jahre alt; 3,3 % waren ≥ 75 Jahre alt; 90,5 % waren männlich; 100 % Asiaten (alle in China rekrutiert), 65,3 % mit einem ECOG-PS von 0; 84,5 % waren aktuelle oder ehemalige Raucher; 78,1 % mit diagnostizierter plattenepithelialer Histologie; 58,5 % mit Krankheitsstadium IIIA; 57,8 % mit PD-L1-Expression von ≥ 1 %.

In dem Arm mit Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie hatten 84,1 % der Patienten eine definitive Operation im Vergleich zu 76,2 % der Patienten in dem Arm mit platinhaltiger Chemotherapie.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung von MPR, EFS, pCR und OS bei Patienten im Tislelizumab-Arm im Vergleich zu Patienten, die per Randomisierung dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenauswertung für das EFS (Datenstichtag 21. August 2023) betrug die EFS HR 0,56 (95-%-KI: 0,40; 0,79; einseitiger p-Wert 0,0003) und die medianen OS Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 24,6 Monate im Tislelizumab-Arm bzw. 22,7 Monate im Placebo-Arm.

Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2 fassen die Wirksamkeitsergebnisse zusammen.
Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Endauswertung (Datenstichtag 7. März 2025) betrugen die medianen OS Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 43,3 Monate (95-%-KI: 41,2; 44,6) im Tislelizumab-Arm bzw. 41,6 Monate (95-%-KI: 39,9; 43,8) im Placebo-Arm.

Siehe Tabelle 3 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 11

In der Studie BGB-A317-315 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten nach PD-L1-Expression ≥ 1 % (Tislelizumab-Arm [n = 130; 58 %] vs. Placebo-Arm [n = 132; 58 %]) und PD-L1-Expression < 1 % (ohne nicht auswertbare/unbestimmte) (Tislelizumab-Arm [n = 89; 39 %] vs. Placebo-Arm [n = 84; 37 %]) durchgeführt. Die EFS-HR betrug 0,53 (95-%-KI: 0,35; 0,79) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der Studie BGB-A317-315[1]

	Tislelizumab-Arm (n = 226)	**Placebo-Arm (n = 227)**
Ereignisfreies Überleben		
Ereignisse, n (%)	72 (31,9)	98 (43,2)
Median (Monate) (95-%-KI)	NR (50,3; NE)	30.6 (16,6; 45,3)
HR (95-%-KI)[a]	0,58 (0,43; 0,79)	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung der Tabelle

	Tislelizumab-Arm (n = 226)	Placebo-Arm (n = 227)
Starkes pathologisches Ansprechen (MPR)		
n (%)	127 (56,2)	34 (15)
95-%-KI[c]	(49,5; 62,8)	(10,6, 20,3)
Differenz, % (95-%-KI)[d]	41,1 (33,2; 49,1)	
p-Wert[e]	< 0,0001	
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	52 (23,0)	70 (30,8)
Median (Monate) (95-%-KI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95-%-KI)[a]	0,65 (0,45; 0,93)	
p-Wert[b]	0,0093	

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; NE = nicht einschätzbar; NR = nicht erreicht (*not reached*)
Patienten ohne Operation oder pathologische Ergebnisse wurden als Non-Responder eingestuft.

1 Die vorab festgelegte Endauswertung der MPR basierte auf Daten zum Datenstichtag 20. Februar 2023 und die vorab festgelegte Endauswertung des EFS und des OS basierte auf Daten zum Datenstichtag 7. März 2025.

a Hazard Ratio und 95-%-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell geschätzt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT (*interactive response technology*).

b Der p-Wert wurde mit einem Log-Rank-Test geschätzt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

c Das 95-%-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.

d Die gemeinsame Risikodifferenz gemäß Mantel-Haenszel wurde zusammen mit ihren 95-%-KI geschätzt, berechnet mittels Normal-Approximation und Sato-Varianzschätzung, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

e Der p-Wert wurde mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ermittelt, stratifiziert nach Histologie, Krankheitsstadium und PD-L1-Expression gemäß IRT.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens in der Studie BGB-A317-315

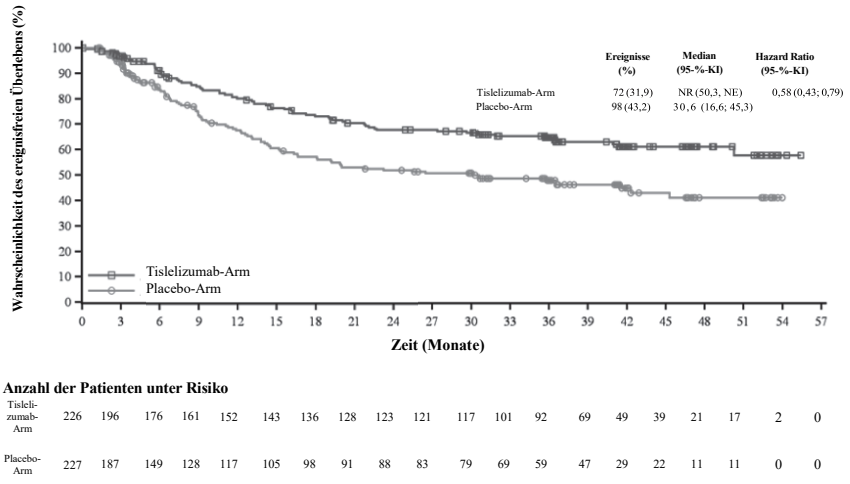
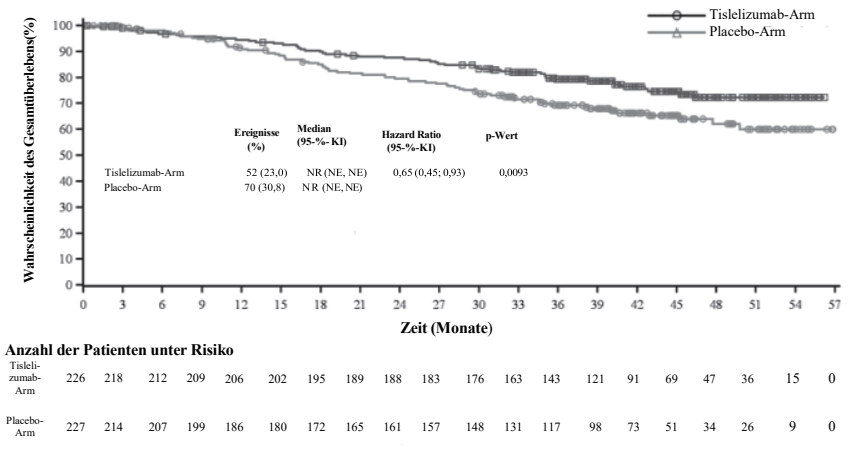


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie BGB-A317-315



0,70 (95-%-KI: 0,43; 1,14) bei Patienten mit PD-L1 < 1 %. Die OS HR betrug 0,61 (95-%-KI: 0,38; 0,98) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw. 0,91 (95-%-KI: 0,50; 1,64) bei Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %.

Erstlinienbehandlung von nicht-plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Platin-Pemetrexed im Vergleich zu Platin-Pemetrexed allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem nicht- plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 334 Patienten wurden randomisiert (2:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m^2 und Carboplatin AUC (*area under the curve*) 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 (T+PP-Arm, N = 223) oder Pemetrexed 500 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 (PP-Arm, N = 111). Die Wahl des Platins (Cisplatin oder Carboplatin) lag im Ermessen des Prüfarztes.

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht. Nach der Verabreichung von 4, 5 oder 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes erhielten die Patienten im T+PP-Arm Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m^2 in einem 3-Wochen-Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität. Patienten im PP-Arm erhielten Pemetrexed 500 mg/m^2 allein bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität, und diejenigen, bei denen eine unabhängige Gutachterkommission (*Independent Review Committee*, IRC) eine Krankheitsprogression bestätigte, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumor cells, TC* (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Stadium der Erkrankung (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des *Cancer Staging Manuals*. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, in den

zweiten 6 Monaten alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

Die Ausgangsmerkmale bei Patienten in der Studie BGB-A317-304 waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 25 bis 75), 29 % 65 Jahre oder älter; 74 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China); 23,4 % mit ECOG-PS von 0 und 76,6 % mit ECOG-PS von 1; 18,3 % mit Krankheitsstadium IIIB; 26,6 % mit unbekanntem Status für ALK-Translokation und 73,4 % mit negativer ALK-Translokation; 36,2 % Nie-Raucher; 5,4 % mit Hirnmetastasen. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß RECIST v1.1 nach IRC in der *Intent-to-treat*(ITT)-Analyse. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), die Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenschnitt 23. Jan. 2020) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter T+PP im Vergleich zu PP. Die stratifizierte *Hazard Ratio* betrug 0,65 (95-%-KI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), mit einem medianen PFS von 9,7 Monaten mit T+PP und 7,6 Monaten mit PP. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 9,9 Monate im T+PP-Arm und 9,7 Monate im PP-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung (Datenschnitt 26. Okt. 2020) entsprachen denen der Zwischenauswertung. Bei der Endauswertung betrugen die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 18,4 Monate im T+PP-Arm und 18,0 Monate im PP-Arm.

Unter den 334 Patienten der Studie BGB-A317-304 wiesen 110 Patienten (33 %) eine PD-L1- Expression auf den Tumorzellen von ≥ 50 % auf. Von diesen waren 74 Patienten in der Gruppe mit Tislelizumab und Chemotherapie und 36 Patienten in der Gruppe mit Placebo und Chemotherapie. Die Wirksamkeitsergebnisse der Patienten mit einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von ≥ 50 % aus der Endauswertung sind in Tabelle 4 dargestellt, und die Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das PFS und das OS sind Abbildung 3 bzw. 4 zu entnehmen.

Siehe Tabelle 4, Abbildung 3 und Abbildung 4

Erstlinienbehandlung von plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-307
BGB-A317-307 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin oder nab-Paclitaxel plus Carboplatin gegenüber der von Paclitaxel plus Carboplatin allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem platten-

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-304 bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 %

Endpunkt	Tislelizumab + Pemetrexed + Platin (n = 74)	Pemetrexed + Platin (n = 36)
PFS		
Ereignisse, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Todesfälle, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Bestes Gesamtansprechen, n (%)[b]		
ORR[b], n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95-%-KI[c]	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
DoR[b]		
Mediane DoR, (Monate) (95-%-KI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); NE = nicht schätzbar (*not estimable*).
Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[a] Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Pemetrexed+Platin-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt und nach Krankheitsstadium (IIIB versus IV) stratifziert.

[b] Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.

[c] 95-%-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 ≥ 50 %

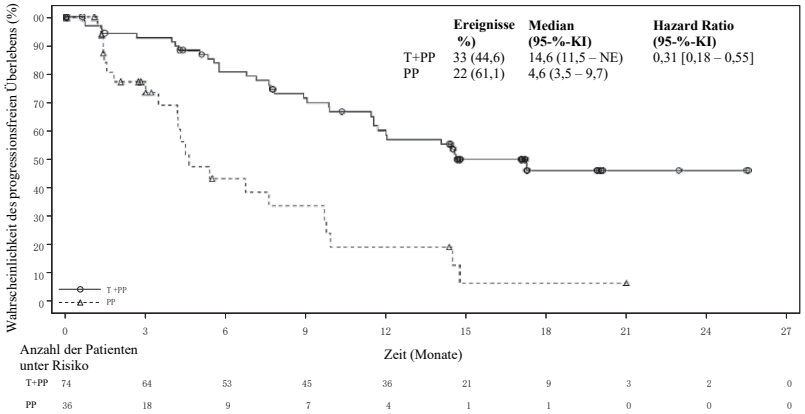
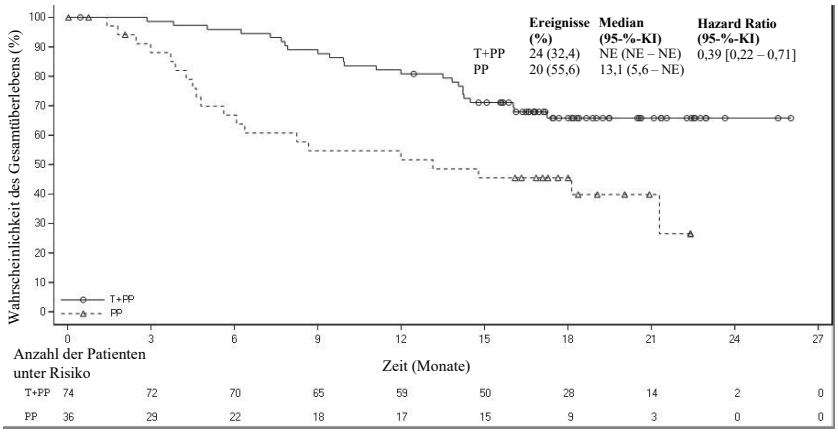


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des OS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 ≥ 50 %



epithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 360 Patienten wurden randomisiert (1:1:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-Arm, N = 120), oder Tislelizumab 200 mg in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC- Arm, N = 119), oder Paclitaxel 175 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-Arm, N = 121).

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht, bis der Patient 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach dem Ermessen des Prüfarztes erhalten hatte. Die Patienten in den T+nPC- und T+PC-Armen erhielten Tislelizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Patienten im PC-Arm, bei denen die Erkrankung fortgeschritten war, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab- Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumour cells*, TC) (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Tumorstadium (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des Cancer Staging Manuals. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, dann alle 9 Wochen für den Rest des ersten Jahres und anschließend alle 12 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 62,0 Jahre (Spanne: 34 bis 74), 35,3 % 65 Jahre oder älter; 91,7 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China), 23,6 % mit ECOG-PS von 0 und 76,4 % mit ECOG-PS von 1; 33,9 % diagnostiziert im Stadium IIIB und 66,1 % diagnostiziert im Stadium IV zu Studienbeginn; 16,4 % Nie-Raucher; 38,3 % mit PD-L1-TC-Score < 1 %, 25,3 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 1 % und ≤ 49 %, 34,7 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 50 %. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRC nach RECIST v1.1 in der ITT-Analyse, das sequentiell in den Armen T+PC versus PC und den Armen T+nPC versus PC getestet werden sollte. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenstichtag 06. Dez. 2019) und zeigte statistisch signifikante Verbesserungen des PFS unter Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin (T+PC-Arm) und Tislelizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (T+nPC-Arm) im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin allein (PC-Arm). Die stratifizierte HR (T+PC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,48 (95-%-KI: 0,34; 0,69; p < 0,0001). Die stratifizierte HR (T+nPC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,45 (95-%-KI: 0,32; 0,64; p < 0,0001). Das mediane PFS lag im T+PC-Arm bei 7,6 Monaten, im T+nPC-Arm bei 7,6 Monaten und im PC-Arm bei 5,4 Monaten. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 8,8 Monate im T+PC-Arm, 8,8 Monate im T+nPC-Arm und 8 Monate im PC-Arm.

Die Endauswertung (Datenstichtag 30. Sept. 2020) zeigte einheitliche Ergebnisse mit der Zwischenauswertung. Bei der Endauswertung betrugen die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 18,8 Monate im T+PC-Arm, 18,9 Monate im T+nPC-Arm und 18,1 Monate im PC-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung sind in Tabelle 5, Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 und Abbildungen 5 und 6 auf Seite 14

Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten PFS-Behandlungseffekt über wichtige demografische und prognostische Subgruppen hinweg, einschließlich der PD-L1-Expression von < 1 %, 1 bis 49 % und ≥ 50 % und der Krankheitsstadien IIIB und IV:

- für T+PC, mit einer PFS-HR von 0,57 (95-%-KI, HR = 0,34, 0,94) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-%-KI, HR = 0,21, 0,76) für 1 bis 49 % und 0,44 (95-%-KI, HR = 0,26, 0,75) für ≥ 50 %
- für T+nPC, mit einer PFS-HR von 0,65 (95-%-KI, HR = 0,40, 1,06) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-%-KI, HR = 0,22, 0,74) für 1 bis 49 % und 0,33 (95-%-KI, HR = 0,18, 0,59) für ≥ 50 %

Bereits behandeltes NSCLC: BGB-A317-303
BGB-A317-303 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Plattenepithelkarzinom oder Nicht- Plattenepithelkarzinom), bei denen die Erkrankung während oder nach einem vorherigen platinbasierten Regime fortgeschritten war.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK- Translokation, vorheriger PD-(L)1-Inhibitor- oder CTLA-4-Inhibitor-Behandlung, aktiver Autoimmunerkrankung oder einer

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-307

Endpunkt	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 119)	Paclitaxel + Carboplatin (N = 121)
PFS			
Ereignisse, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Todesfälle, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio (95-%-KI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,752 (0,50; 1,12)	-
ORR[b]			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95-%-KI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
DoR[b]			
Mediane DoR, (Monate) (95-%-KI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

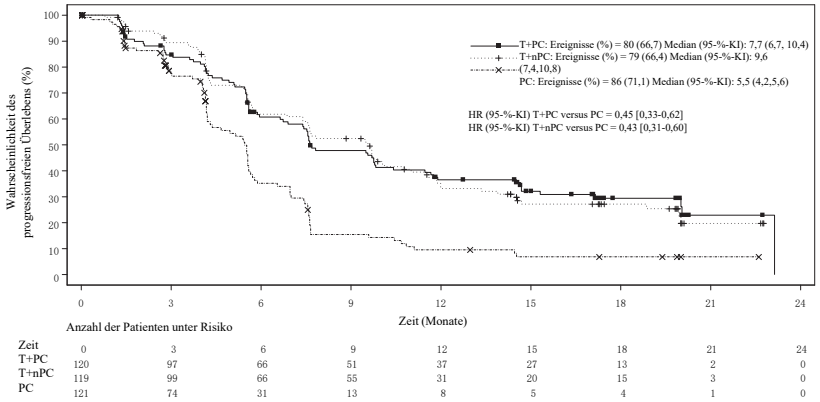
PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); NE = nicht schätzbar (not estimable).

[a] Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Krankheitsstadium (IIIB versus IV) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen (≥ 50 % TC versus 1 % bis 49 % TC versus < 1 % TC).

[b] Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in BGB-A317-307 gemäß IRC

T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm

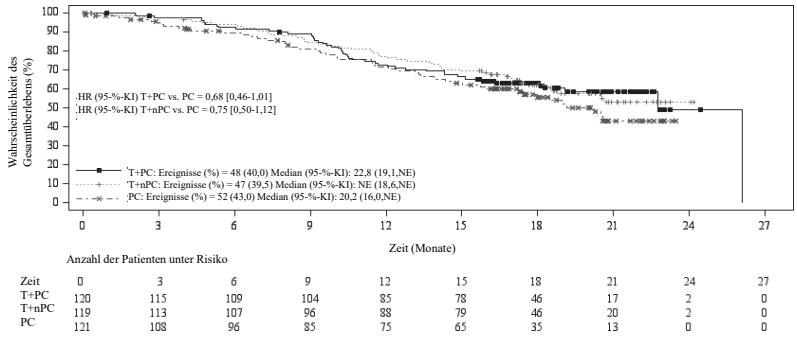


Zeit	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin.

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve des OS in BGB-A317-307

T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm



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

KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin; NE = nicht schätzbar (not estimable).

Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Behandlungen erfordert.

Insgesamt 805 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Tislelizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen (N = 535) oder Docetaxel 75 mg/m^2 intravenös alle 3 Wochen (N = 270). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht- Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (Zweit- versus Drittlinie) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen (≥ 25 % versus < 25 %). Die Verabreichung von Docetaxel und Tislelizumab wurde bis zur Krankheitsprogression, wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. Die Tumoruntersuchungen wurden alle 9 Wochen über 52 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt und danach alle 12 Wochen fortgesetzt. Der Überlebensstatus wurde alle 3 Monate nach Beendigung der Studienbehandlung überprüft.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 28 bis 88), 32,4 % 65 Jahre oder älter, 3,2 % 75 Jahre oder älter; 77,3 % männlich; 17,0 % kaukasischer Abstammung und 79,9 % Asiaten; 20,6 % mit ECOG-PS von 0 und 79,4 % mit ECOG-PS von 1; 85,5 % mit metastasierter Erkrankung; 30,3 % Nie-Raucher; 46,0 % mit plattenepithelialer und 54,0 % mit nicht-plattenepithelialer Histologie; 65,8 % mit Wildtyp und 34 % mit unbekanntem EGFR-Status; 46,1 % mit Wildtyp und 53,9 % mit unbekanntem ALK-Status; 7,1 % mit zuvor behandelten Hirnmetastasen.

57,0 % der Patienten hatten einen PD-L1-TC-Wert < 25 % und 42,5 % einen PD-L1-TC-Wert ≥ 25 %. Alle Patienten hatten zuvor eine Therapie mit einem Platin-Kombinations-Regimen erhalten: 84,7 % der Patienten hatten eine vorherige Therapie erhalten, 15,3 % hatten zwei vorherige Therapien erhalten.

Die dual-primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS im ITT- und PD-L1-TC-Score ≥ 25 %- Analyseset. Zu den zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkten gehörten das vom Prüfarzt bewertete PFS, die ORR und die DoR.

BGB-A317-303 erreichte beide dual-primären Endpunkte des OS im ITT-Analyseset und im PD-L1 ≥ 25 %-Analyseset. Bei der vordefinierten Zwischenauswertung (Datenstichtag 10. Aug. 2020) wurde in der ITT-Population eine statistisch signifikante Verbesserung des OS beobachtet. Die Ergebnisse sprachen für den Tislelizumab-Arm (HR = 0,64; 95-%-KI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Das mediane OS lag im Tislelizumab-Arm bei 17,2 Monaten und im Docetaxel-Arm bei 11,9 Monaten. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 19,5 Monate im Tislelizumab-Arm und 17 Monate im Docetaxel-Arm. Bei der Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021) wurde im PD-L1-Score ≥ 25 %-Analyseset eine statistisch signifikante Verbesserung des OS zugunsten des Tislelizumab-Arms (stratifizierte HR = 0,53; 95-%-KI: 0,41, 0,70; p < 0,0001) mit einem medianen OS von 19,3 Monaten im Tislelizumab-Arm und 11,5 Monaten im Docetaxel-Arm beobachtet. Bei der Endauswertung betrugen die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode 31,1 Monate im Tislelizumab-Arm und 27,9 Monate im Docetaxel-Arm.

Die Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse in der ITT-Population im Vergleich zur Zwischenauswertung.

Tabelle 6 und Abbildung 7 fassen die Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303 (ITT-Analyseset) in der Endauswertung zusammen.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 7 auf Seite 15

Präspezifizierte Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten OS-Behandlungseffekt zugunsten von Tislelizumab in den wichtigsten demografischen und prognostischen Subgruppen.

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Wirksamkeit für OS nach PD-L1-Expression des Tumors (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) in präspezifizierten Subgruppenanalysen zusammen.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 15

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Erstlinienbehandlung von SCLC im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC): BGB-A317-312

BGB-A317-312 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Die Studie umfasste Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines ES-SCLC, die zuvor noch keine systemische Behandlung für ES-SCLC erhalten hatten und einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufwiesen.

Insgesamt wurden 457 Patienten randomisiert (1:1) und erhielten:

- Arm Tislelizumab + Chemotherapie: Tislelizumab 200 mg plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 an Tag 1 und Etoposid 100 mg/m^2 intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Zyklen.
- Arm Placebo + Chemotherapie: Placebo plus Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 an Tag 1 und Etoposid 100 mg/m^2 intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Zyklen.

Tabelle 6 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303

Endpunkt	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
OS		
Todesfälle, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Hazard Ratio (95-%-KI)[a, b]	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Ereignisse, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95-%-KI)[c]	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
DoR[c]		
Mediane DoR, (Monate) (95-%-KI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*).
Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[a] Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Docetaxel-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt.

[b] Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Histologie (Plattenepithelkarzinom versus Nicht- Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (zweite versus dritte Therapielinie) und PD-L1-Expression in Tumorzellen (≥ 25 % PD-L1-Score versus < 25 % PD-L1-Score).

[c] Bestätigt durch den Prüfarzt.

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-303 (ITT Analyseset)

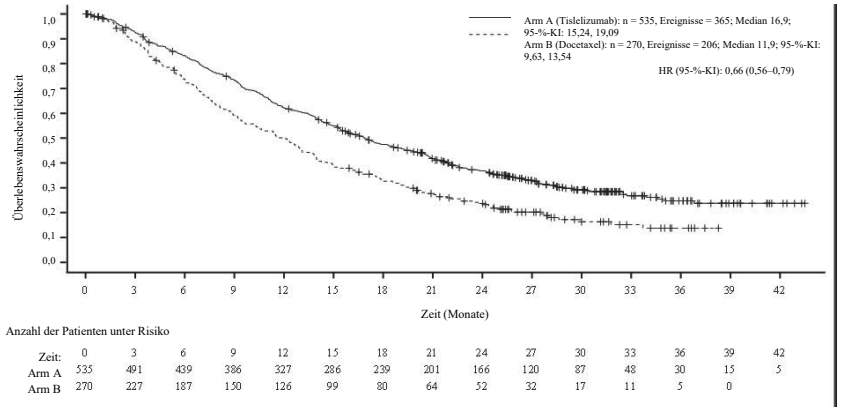


Tabelle 7 Wirksamkeitsergebnisse zum OS nach PD-L1-Expression des Tumors (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) in der Studie BGB-A317-303

	Tislelizumab-Arm	Docetaxel-Arm
	N = 535	**N = 270**
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen < 25 %, n	307	152
Ereignisse, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen ≥ 25 %, n	227	115
Ereignisse, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,54 (0,41, 0,71)	

[a] Hazard Ratio und 95-%-KI wurden anhand eines nicht stratifizierten Cox-Modells geschätzt.

Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) lag im Ermessen des Prüfarztes. Die Monotherapie mit Tislelizumab 200 mg oder Placebo wurde alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Verlust des klinischen Nutzens oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 versus 1), Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (Carboplatin versus Cisplatin) und Hirnmetastasen (ja versus nein).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der Intent-to-Treat (ITT)-Analysegruppe. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß RECIST v1.1.

Demografische Daten und Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen gleich verteilt. Die Ausgangsmerkmale aller 457 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 31 bis 78 Jahre); 37,2 % waren ≥ 65 Jahre alt; 81,4 % männlich; 100 % Asiaten (alle in China rekrutiert), 84,9 % mit einem ECOG-PS von 1; 1,1 % hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte; 79 % erhielten Carboplatin nach Wahl des Prüfarztes; 62,6 % waren aktive Raucher; und 89,3 % waren diagnostiziert im Stadium IV nach AJCC, 7. Ausgabe.

Zum Zeitpunkt der vordefinierten Endauswertung (Datenstichtag 19. April 2023) zeigte die BGB-A317-312-Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten, die mit Tislelizumab plus Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Chemotherapie. Die stratifizierte HR betrug 0,75 (95-%-KI: 0,61; 0,93; 1-seitiger p-Wert von 0,004), mit einem medianen OS von 15,5 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu 13,5 Monaten im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm.

Eine deskriptive aktualisierte Auswertung (Datenstichtag am 29. Dezember 2023) zeigte mit der Endauswertung übereinstimmende Wirksamkeitsergebnisse. Die mediane OS-Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 39,8 Monate (95-%-KI: 36,2 bis 41,4 Monate) im Tislelizumab-plus-Chemotherapie-Arm und 36,4 Monate (95-%-KI: 35,0 bis 40,9 Monate) im Placebo-plus-Chemotherapie-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der aktualisierten Auswertung sind in Tabelle 8 und Abbildung 8 dargestellt. Die Daten für Patienten mit Hirnmetastasen sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe zu ziehen.

Siehe Tabelle 8 und Abbildung 8 auf Seite 16

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ)

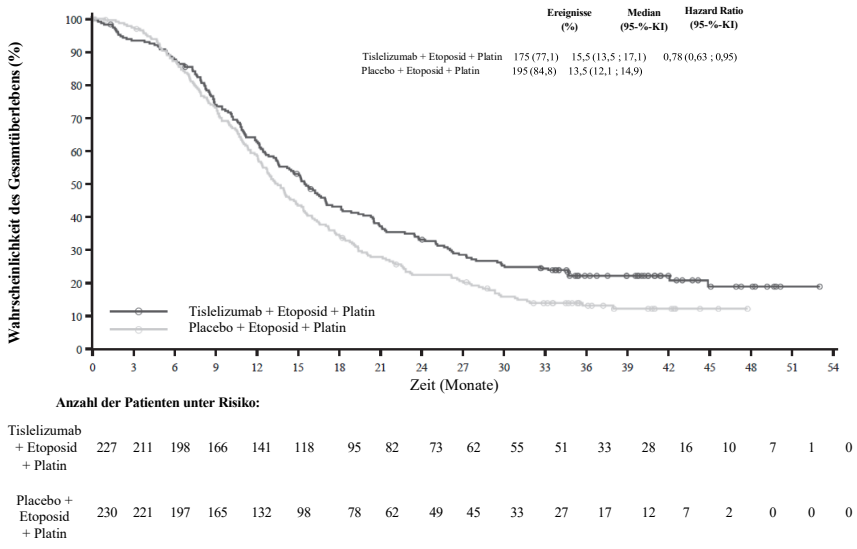
Erstlinienbehandlung des G/GEJ-Adenokarzinoms: BGB-A317-305
BGB-A317-305 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizen-

Table 8 Wirksamkeitsergebnisse für BGB-A317-312 - Aktualisierte Auswertung

	Tislelizumab + Chemotherapie (N = 227)	Placebo + Chemotherapie (N = 230)
Gesamtüberleben (OS)		
Todesfälle, n (%)	175 (77,1)	195 (84.8)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)[a]	15,5 (13, 5; 17,1)	13,5 (12,1; 14,9)
Hazard Ratio (95-%-KI)[b]	0,78 (0,63; 0,95)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse, n (%)	178 (78,4)	207 (90,0)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)[a]	4,7 (4,3; 5,5)	4,3 (4,2; 4,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)[b]	0,65 (0,53; 0,80)	
Gesamtansprechrate (ORR)[c], (%) (95-%-KI)[d]	68,3 (61,8; 74,3)	61,7 (55,1; 68,0)
Mediane Ansprechdauer (DoR) (Monate)[c] (95-%-KI)[a]	4,3 (4,1; 5,6)	3,7 (3,0; 4,1)

[a] Der Median wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation geschätzt.
[b] Hazard Ratio und 95-%-KI wurden anhand eines Cox-Regressionsmodells geschätzt, das nach ECOG-Performance-Status (1 vs. 0) und Platin (Carboplatin vs. Cisplatin) stratifiziert wurde, wobei Placebo + Chemotherapie als Referenzgruppe diente.
[c] Objektives Ansprechen wurde gemäß RECIST v1.1 bestätigt.
[d] Das 95-%-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des OS in BGB-A317-312



trische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab plus platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie mit Placebo plus platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem G/GEJ-Adenokarzinom.

In die Studie wurden nur Patienten mit histologisch bestätigtem Adenokarzinom und ohne vorherige systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung aufgenommen. Die Patienten durften eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, wenn diese abgeschlossen war und mindestens 6 Monate lang kein Rezidiv und keine Krankheitsprogression aufgetreten waren.

Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor aufgenommen, der mithilfe des TAP-Scores (*Tumour Area Positivity*) prospektiv in einem Zentrallabor bestimmt wurde. Dieser Score ist definiert als gesamter prozentualer Anteil des Tumorbereichs (Tumor und jegliches desmoplastisches Stroma), der mit Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität sowie tumorassoziierten Immunzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität bedeckt ist. Die visuelle Schätzung erfolgte durch Pathologen mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay.

Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit Plattenepithel-, undifferenziertem oder einer anderen histologischen Art von G/GEJ-Karzinom sowie Patienten mit bekanntem HER2 positivem Tumor.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (China [einschließlich Taiwan] versus Japan und Südkorea versus Rest der Welt [ROW, einschließlich USA und Europa]), nach PD-L1-Expression (PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % versus PD-L1-TAP-Score < 5 %), Vorhandensein peritonealer Metastasen (ja versus nein) und ICC-Option (Oxaliplatin plus Capecitabin versus Cisplatin plus 5-FU).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Tislelizumab 200 mg oder Placebo alle 3 Wochen in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie in einem 21-tägigen Zyklus. Tislelizumab (oder Placebo) wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Nach 24-monatiger Behandlung konnte die Studientherapie über die 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden, wenn dies gemäß Einschätzung des Prüfarztes bezüglich klinischem Nutzen und potenziellen Risiken im besten Interesse des Patienten war.

Die Chemotherapie bestand aus:

- Oxaliplatin 130 mg/m² IV an Tag 1 und Capecitabin 1 000 mg/m² oral zweimal täglich über 14 aufeinanderfolgende Tage, Wiederholung alle 3 Wochen. Oxaliplatin wurde bis zu 6 Zyklen lang verabreicht und Capecitabin wurde als Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht.

oder

- Cisplatin 80 mg/m² IV an Tag 1 und 5-FU 800 mg/m²/Tag als kontinuierliche IV-Infusion über 24 Stunden täglich an Tag 1 bis 5, Wiederholung alle 3 Wochen. Cisplatin und 5-FU wurden für bis zu 6 Zyklen verabreicht.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) im PD-L1-Positiv-Analyseset (PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %) und im ITT-Analyseset (alle randomisierten Patienten). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren PFS, ORR und DoR, wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL).

Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 48 Wochen etwa alle 6 Wochen und danach etwa alle 9 Wochen durchgeführt.

Insgesamt wurden 997 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab + Chemotherapie (n = 501) oder Placebo + Chemotherapie (n = 496). Von den 997 Patienten hatten 546 (54,8 %) einen PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % (Tislelizumab + Chemotherapie: n = 274; Placebo + Chemotherapie: n = 272), 931 (93,4 %) erhielten Oxaliplatin + Capecitabin (Tislelizumab + Chemotherapie: n = 466; Placebo + Chemotherapie: n = 465).

Die Patienten, deren PD-L1-Expression einen TAP-Score ≥ 5 % aufwies, wiesen zu Studienbeginn folgende Merkmale auf: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 23 bis 84), 39,2 % 65 Jahre oder älter; 72,2 % männlich; 23,1 % Weiße und 73,8 % Asiaten; 33,7 % mit ECOG-PS 0 und 66,3 % mit ECOG-PS 1. Bei insgesamt 79,9 % der Patienten war die primäre Tumorlokation der Magen; 98,5 % der Patienten hatten Metastasen zu Studienbeginn; 43,6 % bzw. 39,7 % der Patienten hatten Lebermetastasen bzw. peritoneale Metastasen.

In der vordefinierten Zwischenauswertung zeigte die Studie BGB-A317-305 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei Patienten mit einem PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %, die die Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie randomisiert wurden, im Vergleich zur Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die stratifizierte HR betrug 0,74 (95-%-KI: 0,59 bis 0,94; 1-seitiger p-Wert 0,0056) mit einem medianen OS von 17,2 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 12,6 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die Studie zeigte auch eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten mit einem PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %. Die stratifizierte HR betrug 0,67 (95-%-KI: 0,55 bis 0,83; 1-seitiger p-Wert < 0,0001) mit einem medianen PFS von 7,2 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 5,9 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie.

In der vordefinierten Endauswertung zeigte die Studie BGB-A317-305 eine statistisch signifikante Verbesserung für alle randomisierten Patienten. Die stratifizierte HR betrug 0,80 (95-%-KI: 0,70 bis 0,92; 1-seitiger p-Wert 0,0011) mit einem medianen OS von 15,0 Monaten in der Gruppe mit Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zu 12,9 Monaten in der Gruppe mit Placebo + Chemotherapie. Die aktualisierten Ergebnisse für das OS bei Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % entsprachen den Ergebnissen der Primäranalyse.
Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung für Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % sind in Tabelle 9 und in Abbildung 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9 und Abbildung 9

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (OSCC)

Erstlinienbehandlung bei OSCC: BGB-A317-306
BGB-A317-306 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, globale Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie versus Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem OSCC.

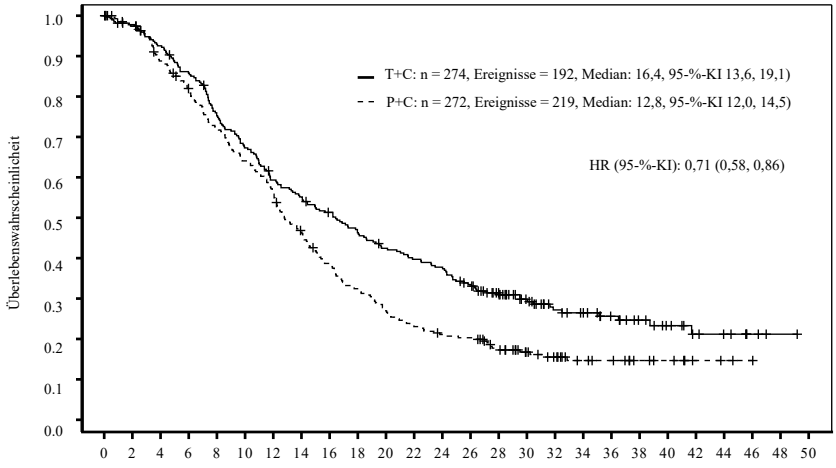
Die Studie schloss Patienten ein, die nicht für eine Radiochemotherapie oder eine Operation mit Heilungsabsicht infrage kamen. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebeproben retrospektiv auf den PD-L1-Expressionsstatus untersucht. Die PD-L1-Expression wurde mithilfe des TAP-Scores (*Tumour Area Positivity*) beurteilt. Dieser ist definiert als gesamter prozentualer Anteil des Tumorbereichs (Tumor und jegliches desmoplastisches Stroma), der mit Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität sowie tumorassoziierten Immunzellen mit PD-L1-Membranfärbung jeglicher Intensität bedeckt ist. Die visuelle Schätzung erfolgte mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay.

Tabelle 9 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-305 bei Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % (Endauswertung)

	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 274)	Placebo + Chemotherapie (n = 272)
	Patienten mit PD-L1-Score ≥ 5 %	
Mediane Nachbeobachtung der Studie (Monate)[a]	32,5	32,2
OS		
Todesfälle, n (%)	192 (70,1)	219 (80,5)
Median[b] (Monate) (95-%-KI)	16,4 (13,6, 19,1)	12,8 (12,0, 14,5)
Hazard Ratio[c] (95-%-KI)	0,71 (0,58, 0,86)	
p-Wert[c,d]	0,0003[e]	
PFS		
Krankheitsprogression oder Tod, n (%)	189 (69,0)	216 (79,4)
Median[b] (Monate) (95-%-KI)	7,2 (5,8, 8,4)	5,9 (5,6, 7,0)
Hazard Ratio[c] (95-%-KI)	0,68 (0,56, 0,83)	
ORR (%) (95-%-KI)	51,5 (45,4, 57,5)	42,6 (36,7, 48,8)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*).
[a] Mediane Nachbeobachtungsdauer wurde mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
[b] Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.
[c] Stratifiziert nach Regionen (Ostasien versus USA, Europa) und peritonealer Metastase.
[d] Einseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten *Log-Rank-Test*.
[e] Nominaler p-Wert.

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-305: Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % (Endauswertung)



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

T+C = Tislelizumab + Chemotherapie, P+C = Placebo + Chemotherapie
Sowohl der Log-Rank-Test als auch das Cox-Regressionsmodell waren nach Regionen (Ostasien versus USA, Europa) und Vorhandensein von peritonealen Metastasen stratifiziert.

Patienten, die eine vorherige systemische Behandlung für eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Wenn Patienten eine vorige neoadjuvante/adjuvante Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten, war ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten erforderlich.

Die Studie schloss Patienten aus, bei denen es Nachweise für Fisteln oder einen kompletten Ösophagusverschluss gab, die nicht behandelbar waren.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien [ohne Japan] versus Japan versus Rest der Welt [ROW]), voriger definitiver Therapie (ja versus nein) und Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC; Platin mit Fluoropyrimidin oder Platin mit Paclitaxel).

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Tislelizumab 200 mg oder Placebo alle 3 Wochen in Kombination mit der Chemotherapieoption nach Wahl des Prüfarztes (ICC) in einem 21-tägigen Zyklus. Die Doppel-Chemotherapie bestand aus:

- Platin (Cisplatin [60 bis 80 mg/m² IV an Tag 1] oder Oxaliplatin [130 mg/m² IV an Tag 1]) und ein Fluoropyrimidin (5-FU [750 bis 800 mg/m² IV an Tag 1 bis 5] oder Capecitabin [1000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14]) oder
- Platin (Cisplatin [60 bis 80 mg/m² IV an Tag 1 oder 2] oder Oxaliplatin [130 mg/m² IV an Tag 1 oder 2]) und Paclitaxel (175 mg/m² IV an Tag 1).

Die Patienten wurden mit Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie oder Placebo in Kombination Chemotherapie behandelt, bis ein Progress der Erkrankung nach der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST Version 1.1 oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Nach 24-monatiger Behandlung konnte die Studientherapie über die 2 Jahre hinaus fortgesetzt werden, wenn dies gemäß Einschätzung des Prüfarztes bezüglich klinischem Nutzen und potenziellen Risiken im besten Interesse des Patienten war.

Die Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 48 Wochen alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, OS in der PD-L1-Positiv-Subgruppe (PD-L1-TAP-Score ≥ 10 %) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL).

Insgesamt wurden 649 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie (N = 326) oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie (N = 323). Von den 649 Patienten erhielten 290 Patienten (44,7 %) Platin + Fluoropyrimidin, 358 Patienten hatten einen PD-L1-TAP-Score ≥ 5 %, 184 Patienten hatten einen PD-L1-TAP-Score < 5 % und 107 Patienten hatten einen unbekannten PD-L1-Status.

Die Patienten, deren PD-L1-Expression einen PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % aufwiesen, wiesen zu Studienbeginn folgende Merkmale auf: medianes Alter 63,0 Jahre (Spanne: 40 bis 84), 44,7 % 65 Jahre oder älter; 84,9 % männlich; 20,9 % Weiße und 78,2 % Asiaten. Bei 87,7 % war das Karzinom bei Studienaufnahme metastasiert und bei 12,3 % war es lokal fortgeschritten. Für alle Patienten lag eine histologische Bestätigung eines Plattenepithelkarzinoms vor. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Studienbeginn 0 (29,9 %) oder 1 (70,1 %).

Zum Cut-off-Datum für die Zwischenanalyse (28. Februar 2022) zeigte BGB-A317-306 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für alle randomisierten Patienten. Die stratifizierte HR für OS betrug 0,66 (95-%-KI: 0,54 – 0,80, 1-seitiger p-Wert < 0,0001) mit einem medianen OS von 17,2 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie vs. 10,6 Monate im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

Eine aktualisierte Analyse (bis zu 3 Jahre Nachbeobachtung; Daten zum Cut-off-Datum 24. November 2023) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse im Vergleich zur Zwischenanalyse. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 44,2 Monate im Arm mit Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie und 43,8 Monate im Arm mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % nach 3-jähriger Nachbeobachtung sind in Tabelle 10 und Abbildung 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 10

Bereits behandeltes OSCC: BGB-A317-302
BGB-A317-302 war eine randomisierte, kontrollierte, offene, globale Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab versus Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem OSCC, bei denen die Krankheit während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung fortgeschritten war. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebeproben retrospektiv auf den PD-L1-Expressionsstatus untersucht. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbung sowohl auf Tumor- als auch auf tumorassoziierten Immunzellen identifiziert.

Die Studie schloss Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitor und mit Tumorinvasion in die dem

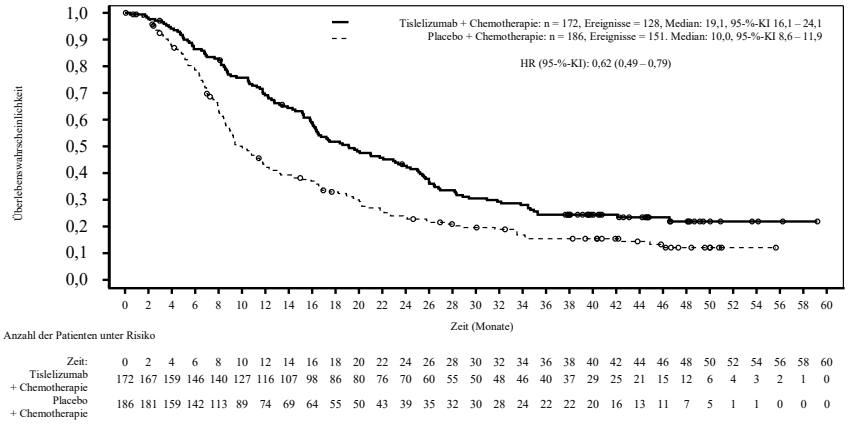
Table 10 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-306: Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % – 3 Jahre Nachbeobachtung (Daten-Cut-off am 24. November 2023)

Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (n = 172)	Placebo + Chemotherapie (n = 186)
OS		
Todesfälle, n (%)	128 (74,4)	151 (81,2)
Median (Monate) (95-%-KI)	19,1 (16,1, 24,1)	10,0 (8,6, 11,9)
HR (95-%-KI)[a]	0,62 (0,49, 0,79)	
p-Wert	< 0,0001	
PFS		
Ereignisse, n (%)	119 (69,2)	153 (82,3)
Median (Monate) (95-%-KI)	8,2 (7,0, 9,8)	5,5 (4,3, 6,4)
HR (95-%-KI)[a]	0,50 (0,39, 0,65)	
p-Wert	< 0,0001	
ORR, % (95-%-KI)[c]	64,0 (56,3, 71,1)	36,0 (29,1, 43,4)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*)

[a] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.
[b] Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten *Log-Rank-Test.*
[c] Exaktes zweiseitiges Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-306: Patienten mit PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % – 3 Jahre Nachbeobachtung (Daten-Cut-off am 24. November 2023)



Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell.

Ösophagus benachbarten Organe (z. B. Aorta oder Atemwege) aus.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien [ohne Japan], Japan bzw. USA/EU), ECOG-PS (0 bzw. 1) und Chemotherapieoption (Paclitaxel, Docetaxel bzw. Irinotecan) nach Wahl des Prüfarztes (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC). Die Wahl der ICC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) zu Tislelizumab 200 mg alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (ICC), die aus den folgenden Medikamenten ausgewählt wurde und die alle intravenös verabreicht wurden:

- Paclitaxel 135 bis 175 mg/m² an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen (auch in Dosen von 80 bis 100 mg/m² nach einem wöchentlichen Schema gemäß den lokalen und/oder länderspezifischen Leitlinien für die Standardbehandlung), oder
- Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen, oder
- Irinotecan 125 mg/m² an den Tagen 1 und 8, verabreicht alle 3 Wochen.

Die Patienten wurden mit Tevimbra oder einer der ICC behandelt, bis ein Progress der Erkrankung nach der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST Version 1.1 oder eine inakzeptable Toxizität auftrat.

Die Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 6 Monaten alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in der *Intent-to- treat* (ITT)-Population. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS im PD-L1-Positiv-Analyseset (PD-L1-Score des visuell geschätzten *Combined Positive Score*, jetzt bekannt als *Tumour Area Positivity* [TAP] PD-L1-Score ≥ 10 %), Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR), wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt.

Insgesamt wurden 512 Patienten eingeschlossen und zu Tislelizumab (N = 256) oder ICC (N = 256; Paclitaxel [n = 85], Docetaxel [n = 53] oder Irinotecan [n = 118]) randomisiert. Von den 512 Patienten hatten 142 (27,7 %) einen PD-L1-Score ≥ 10 %, 222 (43,4 %) hatten einen PD-L1-Score < 10 % und 148 (28,9 %) hatten einen unbekannten Baseline-PD-L1-Status.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 63 Jahre (Spanne: 35 bis 86), 39,5 % 65 Jahre oder älter; 84 % männlich; 19 % Weiße und 80 % Asiaten; 25 % mit einem ECOG-PS von 0 und 75 % mit einem ECOG-PS von 1. Fünfundneunzig Prozent der Studienpopulation hatten zum Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung. Alle Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Chemotherapie zur Krebsbehandlung erhalten, wobei es sich bei 97 % der Patienten um eine platinbasierte Kombinationschemotherapie handelte.

Zum Zeitpunkt der vordefinierten Endauswertung zeigte sich in der Studie BGB-A317-302 eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten, die in den Tislelizumab-Arm randomisiert wurden, im Vergleich zum ICC-Arm. Die stratifizierte HR betrug 0,70 (95-%-KI: 0,57; 0,85; 1-seitiger p-Wert < 0,0001) mit einem medianen OS von 8,6 Monaten (95-%-KI: 7,5; 10,4) im Tislelizumab-Arm im Vergleich zu 6,3 Monaten (95-%-KI: 5,3; 7,0) im ICC-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 20,8 Monate im Tislelizumab-Arm und 21,1 Monate im ICC-Arm.

Eine aktualisierte Analyse mit zusätzlicher 24-monatiger Nachbeobachtung nach der vordefinierten Endauswertung zeigte zur Endauswertung konsistente Wirksamkeitsergebnisse. Die medianen Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 44,7 Monate im Tislelizumab-Arm und 44,0 Monate im ICC-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse der aktualisierten Analyse sind in Tabelle 11 und Abbildung 11 dargestellt.

Siehe Tabelle 11 und Abbildung 11

Wirksamkeit und PD-L1-Subgruppen (aktualisierte Analyse):
Bei der aktualisierten Analyse des OS in der PD-L1-positiven Subgruppe (PD-L1-Score ≥ 10 %) betrug die stratifizierte HR für OS 0,54 (95 %-KI: 0,36 bis 0,79). Die mediane Überlebenszeit betrug 10,2 Monate (95 %-KI: 8,5 bis 14,5 Monate) bzw. 5,1 Monate (95 %-KI: 3,8 bis 8,2 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

In der PD-L1-negativen Subgruppe (PD-L1-Score < 10 %) betrug die stratifizierte HR für OS 0,86 (95 %-KI: 0,65 bis 1,14), mit einem

Tabelle 11 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-302 – aktualisierte Analyse

Endpunkt	Tevimbra (N = 256)	Chemotherapie (N = 256)
OS		
Todesfälle, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Median, (Monate)[a] (95 %-KI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Hazard Ratio (95 %-KI)[b]	0,71 (0,59; 0,86)	
p-Wert[c]	p = 0,0002	
PFS beurteilt durch den Prüfarzt[d]		
Krankheitsprogression oder Tod, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Median, (Monate) (95 %-KI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,82 (0,67; 1,01)	
ORR mit Bestätigung durch den Prüfarzt[d]		
ORR (%) (95 %-KI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
Mediane Dauer des Ansprechens mit Bestätigung durch den Prüfarzt (Monate) (95 %-KI)	11,3 (6,5; 14,4)	6,3 (2,8; 8,5)

OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*)

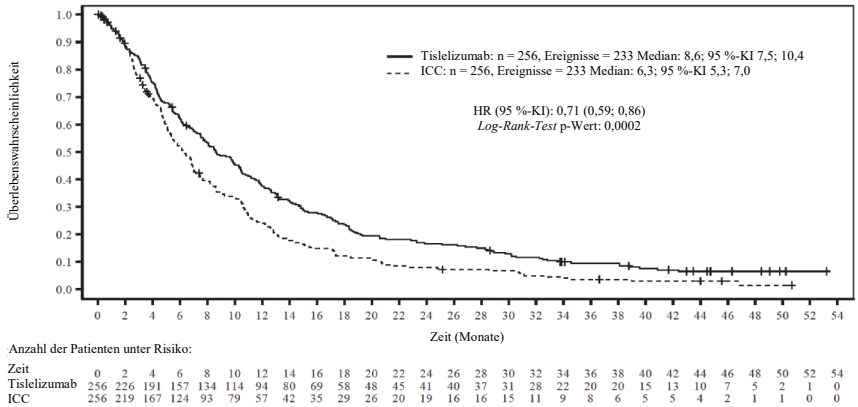
[a] Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode.

[b] Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, das die Behandlung als Kovariate einschließt und nachBaseline-ECOG-Status und Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt stratifiziert ist.

[c] Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem *Log-Rank-Test*, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und derWahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt.

[d] Basierend auf Ad-hoc-Analyse.

Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-302 (ITT-Analyseset) – aktualisierte Analyse



Nominaler einseitiger p-Wert basierend auf einem *Log-Rank-Test*, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt.

medianen Gesamtüberleben von 7,5 Monaten (95 %-KI: 5,5 bis 8,9 Monate) bzw. 5,8 Monaten (95 %-KI: 4,8 bis 6,9 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)

Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten NPC: BGB-A317-309

BGB-A317-309 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC.

Die Patienten waren hinsichtlich des rezidivierenden oder metastasierten NPC nicht vorbehandelt. Ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten war erforderlich, sofern der Patient zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie, adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie mit kurativer Intention bei nicht-metastasierter Erkrankung erhalten hatte. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem lokalen Rezidiv, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie möglich war, sowie Patienten mit einer Vorbehandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab (200 mg alle 3 Wochen) oder Placebo, jeweils in Kombination mit Cisplatin (80 mg/m^2 an Tag 1) und Gemcitabin (1 g/m^2 an Tag 1 und Tag 8) eines jeden 21-tägigen Zyklus über 4 bis 6 Zyklen. Randomisierte Patienten wurden nach Geschlecht und Lebermetastasenstatus stratifiziert.

Tislelizumab oder Placebo wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten die Möglichkeit, nach einer von der unabhängigen Gutachterkommission (*Independent Review Committee*, IRC) bestätigten Krankheitsprogression zu einer Tislelizumab-Monotherapie zu wechseln.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) gemäß Beurteilung durch die IRC gemäß RECIST v1.1 im Intent-to-Treat(ITT)-Analyseset. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) sowie Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR) gemäß Beurteilung durch die IRC.

Insgesamt wurden 263 Patienten randomisiert und erhielten entweder Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 131) oder Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (N = 132).

Die Baseline-Merkmale für die Studienpopulation waren: medianes Alter von 50 Jahren (Bereich: 23 bis 74 Jahre), 91,6 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre; 78,3 % der Patienten waren männlich; 63,1 % hatten einen ECOG-PS-Score von 1; 100 % waren asiatisch (aus China, Thailand und Taiwan); und 46,7 % waren aktuelle oder ehemalige Raucher. 95,1 % der Studienpopulation wiesen bei der Randomisierung eine metastasierte Erkrankung auf mit den histologischen NPC-Subtypen nicht keratinisiertes (86,3 %) und keratinisiertes Plattenepithelkarzinom (6,5 %) bzw. nicht klassifiziertes NPC (7,2 %). Die Mehrheit (76 %) der Patienten hatte einen Epstein-Barr-Virus(EBV)-DNA-Spiegel von ≥ 500 I.E./ml. Die Baseline-Merkmale waren im Allgemeinen zwischen den beiden Armen ausgeglichen.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenanalyse (Datenstichtag 26. März 2021) zeigte BGB-A317-309 eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patienten, die in den Arm mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin randomisiert wurden, im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Gemcitabin und Cisplatin. Die stratifizierte HR betrug 0,52 (95 %-KI: 0,38; 0,73; 1-seitiger *p*-Wert von < 0,0001), mit einem medianen PFS von 9,2 Monaten im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie im Vergleich zu 7,4 Monaten im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

Eine aktualisierte Analyse (Datenstichtag 08. Dez. 2023) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse im Vergleich zur Zwischenanalyse (Tabelle 12 und Abbildung 12). Zu diesem Zeitpunkt waren 52,3 % der Patienten im Kontrollarm zu einer Tislelizumab-Monotherapie gewechselt. Die medianen OS-Nachbeobachtungszeiten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrugen 41,4 Monate im Arm mit Tislelizumab plus Chemotherapie und 40,8 Monate im Arm mit Placebo plus Chemotherapie.

Daten von NPC-Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe zu ziehen.

Siehe Tabelle 12 und Abbildung 12

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tislelizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung maligner Neoplasien (mit Ausnahme des Zentralnervensystems, des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 12 Wirksamkeitsergebnisse der Studie BGB-A317-309 (ITT-Analyseset) – Aktualisierte Analyse

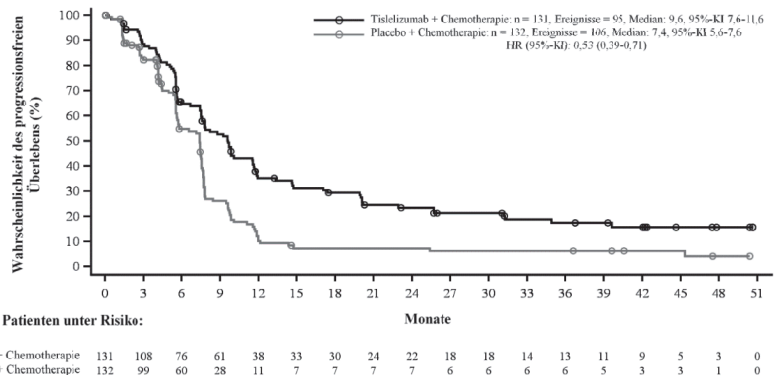
Endpunkt	Tislelizumab + Chemotherapie (N = 131)	Placebo + Chemotherapie (N = 132)
PFS gemäß IRC		
Ereignisse, n (%)	95 (72,5)	106 (80,3)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)[a]	9,6 (7,6; 11,6)	7,4 (5,6; 7,6)
Stratifizierte *Hazard Ratio* (95 %-KI)[b]	0,53 (0,39; 0,71)	
OS		
Todesfälle, n (%)	55 (42,0)	64 (48,5)
Median (Monate) (95 %-KI)[a]	45,3 (33,4; NE)	31,8 (25,0; NE)
Stratifizierte *Hazard Ratio* (95 %-KI)[b]	0,73 (0,51; 1,05)	

Abkürzungen: NE = nicht schätzbar *(not estimable)*; OS = Gesamtüberleben *(overall survival)*; KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben *(progression-free survival)*

[a] Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[b] Stratifiziert nach Geschlecht (männlich versus weiblich) und Lebermetastasenstatus (mit versus ohne).

Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Studie BGB-A317-309 gemäß IRC (ITT-Analyseset) – Aktualisierte Analyse



* Chemotherapie = Gemcitabin + Cisplatin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Tislelizumab wurde sowohl für Tevimbra als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie untersucht.

Die PK von Tislelizumab wurde anhand einer Populations-PK-Analyse mit Konzentrationsdaten von 2596 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen charakterisiert, die Tislelizumab-Dosen von 0,5 bis 10 mg/kg alle 2 Wochen, 2,0 und 5,0 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und 200 mg alle 3 Wochen erhielten.

Die Zeit bis zum Erreichen von 90 % des *Steady-State*-Spiegels beträgt nach einer 200-mg-Dosis alle 3 Wochen etwa 84 Tage (12 Wochen), und der *Steady-State*-Kumulationsquotient der Tislelizumab-PK-Exposition ist etwa das 2-Fache.

Resorption

Tislelizumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Eine Populations-PK-Analyse zeigt, dass das Verteilungsvolumen im *Steady-State* 6,42 l beträgt, was typisch für monoklonale Antikörper mit begrenzter Verteilung ist.

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Tislelizumab über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Auf der Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrug die Clearance von Tislelizumab 0,153 l/Tag mit einer interindividuellen Variabilität von 26,3 %, und das geometrische Mittel der terminalen Halbwertszeit betrug etwa 23,8 Tage mit einem Variationskoeffizienten (*coefficient variation*, CV) von 31 %.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei den Dosierungsschemata von 0,5 mg/kg bis 10 mg/kg einmal alle 2 oder 3 Wochen (einschließlich 200 mg einmal alle 3 Wochen und 400 mg einmal alle 6 Wochen) wurde beobachtet, dass die PK von Tislelizumab linear verläuft und die Exposition dosisproportional ist.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariaten auf die PK von Tislelizumab wurden in Populations-PK- Analysen untersucht. Die folgenden Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Tislelizumab-Exposition: Alter (Spanne 18 bis 90 Jahre), Gewicht (Spanne 32 bis 130 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Asiaten und andere), leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] ≥ 30 ml/min), leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ 3-mal ULN und jegliche AST) und Tumorlast.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min, N = 1 046) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min, n = 320) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Cl_{Kr} ≥ 90 ml/min, n = 1 223) festgestellt. Leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Exposition mit Tislelizumab (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 5) ist die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht eindeutig nachgewiesen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebige AST, n = 396) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebige AST; n = 12) und Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin ≤ ULN und AST = ULN, n = 2 182) festgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 × ULN und jegliche AST, n = 2) ist die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen mit intravenöser Verabreichung mit Dosen von 3, 10, 30 oder 60 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) wurden bei Dosen bis zu 30 mg/kg alle 2 Wochen keine offensichtliche behandlungsbedingte Toxizität und keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, was dem 4,3- bis 6,6-Fachen der Exposition beim Menschen mit der klinischen Dosis von 200 mg entspricht.

Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität oder zur Fertilität bei Tieren durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder genotoxischen Potenzials von Tislelizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Anbruch

Nach erstmaligem Öffnen muss das Arzneimittel verdünnt und sofort infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels vor der Verabreichung).

Nach der Herstellung der Infusionslösung

Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 10 Tage (240 Stunden) bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 10 Tage (240 Stunden) umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach der Verdünnung sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Tevimbra Konzentrat befinden sich in einer klaren Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem grauen Chlorbutyl-Stopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Verschlusskappe mit Flip-off- Scheibe.

Tevimbra ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Nehmen Sie die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist, oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten

sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie das benötigte Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) mit einer Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung von Tevimbra als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm^2.
- Die erste Infusion von 200 mg einmal alle 3 Wochen muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn diese gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.

  Die Infusion der ersten Dosis Tevimbra 400 mg muss über einen Zeitraum von 120 Minuten (90 Minuten, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis einmal alle 3 Wochen angewendet wird) verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tevimbra darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Durchstechflaschen mit Tevimbra sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1758/001 – 002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTDATEN

Deutschland
BeOne Medicines Germany GmbH
Theresienhöhe 12, 80339 München
E-Mail: info.de@beonemed.com
Servicehotline für Rückfragen
zum Produkt: 0800 2008144

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt