

Public Assessment Report
ETAPIDI

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	ETAPIDI
Bentuk sediaan	:	Larutan Konsentrat Untuk Infus
Zat aktif	:	Tislelizumab 100 mg/vial
Kemasan	:	Dus, 1 Vial @ 10 mL
Pendaftar	:	PT Etana Biotechnologies Indonesia
Produsen	:	Beigene Guangzhou Biologics Manufacturing, Guangzhou China
Kategori Registrasi	:	Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	:	<div><div>1. <i>Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i></div><div><div>a) <i>Tislelizumab in combination with Paclitaxel plus Carboplatin or Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) plus Carboplatin as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic squamous NSCLC.</i></div><div>b) <i>Tislelizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy as the first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC, with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative.</i></div><div>c) <i>Tislelizumab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC), with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative, that has progressed after or did not tolerate prior platinum-based chemotherapy and of adult patients with locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC), with EGFR and ALK negative or unknown, that has progressed after or did not tolerate prior platinumbased chemotherapy.</i></div></div><div>2. <i>Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)</i></div><div><div>a) <i>Tislelizumab in combination with paclitaxel and platinum- or fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable locally advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma.</i></div><div>b) <i>Tislelizumab is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma who have disease progression following or are intolerant to first-line standard chemotherapy.</i></div></div><div>3. <i>Nasopharyngeal cancer (NPC)</i></div><div><i>Tislelizumab in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer</i></div><div>4. <i>Hepatocellular carcinoma (HCC)</i></div><div><i>Tislelizumab is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma.</i></div></div>
Posologi yang diajukan	:	<div>Tislelizumab harus diberikan di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman dalam pengobatan kanker.</div>

Tislelizumab diberikan melalui infus intravena. Dosis tislelizumab yang direkomendasikan adalah 200mg setiap 3 minggu. Terapi dilanjutkan hingga terjadi progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat ditoleransi. Bila pemberian tislelizumab dikombinasikan dengan kemoterapi, berikan tislelizumab sebelum kemoterapi bila diberikan pada hari yang sama. Respons atipikal (peningkatan sementara ukuran tumor atau lesi kecil baru dalam beberapa bulan pertama yang diikuti dengan penyusutan tumor) dapat

terjadi. Pasien dapat melanjutkan pengobatan untuk mendapatkan manfaat klinis sampai dipastikan terjadi progresi penyakit bila gejala klinisnya stabil atau membaik meskipun ada tanda awal progresi penyakit. Tergantung pada keamanan dan tolerabilitas masing-masing pasien, tislelizumab mungkin perlu dihentikan sementara atau dihentikan total. Menambah atau mengurangi dosis tidak dianjurkan.

Tabel 1. Rekomendasi modifikasi pengobatan dengan tislelizumab

Immune-mediated adverse reactions	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3-4 atau Grade 2 rekuren	Permanently discontinue treatment
Diarrhoea and Colitis	Grade 2-3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Hepatitis (patients with non hepatocellular carcinoma)	Grade 2 ALT/AST 3-5x ULN, or TBIL 1.5-3x ULN	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3 ALT/AST 5-20x ULN, or TBIL 3-10x ULN	Permanently discontinue treatment
	Grade 4 ALT/AST >20x ULN, or TBIL >10x ULN	
Hepatitis (patients with hepatocellular carcinoma)	ALT/AST 3-5x ULN, if ALT/AST is normal at baseline	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1 or ALT/AST returns to baseline
	ALT/AST 5-10x ULN, if ALT/AST is 1-3x ULN at baseline	
	ALT/AST 8-10x ULN, if ALT/AST is 3-5x ULN at baseline	
	ALT/AST >10x ULN, or TBIL >3x ULN	Permanently discontinue treatment
Nephritis	Grade 2 or Grade 3 Blood creatinine increase	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4 Blood creatinine increase	Permanently discontinue treatment

Hypophysitis	Grade 2-3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Thyroid Disorders	Grade 2-3 Hypothyroidism Grade 2-3 Hyperthyroidism	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 2-3 Hypothyroidism Grade 2-3 Hyperthyroidism	Permanently discontinue treatment
Adrenal Insufficiency	Grade 2	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3-4	Permanently discontinue treatment
Hyperglycaemia and Type 1 Diabetes Mellitus	Grade 3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Skin Adverse Reactions	Grade 3 or suspected severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS) or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)	Withhold treatment until symptoms resolve or return to baseline and corticosteroid is $\leq 10\text{mg/day}$. (Do not rechallenge cases of suspected SCARs (SJS or TEN) unless SJS/TEN has been ruled out in consultation with appropriate specialists.
	Grade 4 or confirmed SCARs including SJS or TEN	Permanently discontinue treatment
Thrombocytopenia	Grade 3 or 4	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
Other immune-mediated adverse reactions	Grade 3 or 4 blood amylase increased or lipase increased; Grade 2 or 3 pancreatitis; Grade 2 myocarditis; Grade 2 encephalitis; Other Grade 2 or 3 immune-mediated adverse reactions that occur for the first time.	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4 pancreatitis or recurrent pancreatitis of any grade; Grade 3 or 4 myocarditis; Grade 3 or 4 encephalitis; Other Grade 4 immune-mediated adverse reactions that occur for the first time.	Permanently discontinue treatment
Recurrent or persistent adverse reactions	Grade 3 or 4 and recurrent (except for endocrine disease); Grade 2 or 3 adverse reactions that are not recovered to Grade 0 or 1 (except for endocrine disease) within 12 weeks after the last dose of tislelizumab; The dose of corticosteroids is not reduced to $\leq 10\text{mg/day}$ prednisone or equivalent	Permanently discontinue treatment
	within 12 weeks after the last dose of tislelizumab.	
Infusion-related reactions	Grade 2	Reduce infusion rate or withhold the infusion; the dose may be resumed with close observation when symptoms are resolved.
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue treatment

Note: Severity grades are in accordance with American National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0). The safety of restarting tislelizumab in patients with myocarditis who have recovered to Grade 0-1 is unclear.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TBIL, total bilirubin; ULN, upper limit of normal.

PENGANTAR

Etapidi adalah produk biologi baru yang berisi tislelizumab. Tislelizumab adalah antibodi *monoclonal humanized* dari varian IgG4 yang diproduksi dari sel ovari hamster Cina (*Chinese hamster ovary/CHO*). Target pengikatan tislelizumab adalah protein kematian sel terprogram 1 (*programmed cell death protein 1/PD-1*). Tislelizumab terdiri dari 2 heterodimer, masing-masing terdiri dari rantai polipeptida berat (*heavy polypeptide chain/HC*) dan ringan (*light polypeptide chain/LC*). HC dari molekul antibodi dihubungkan bersama oleh 2 ikatan disulfida dan LC dihubungkan ke HC oleh masing-masing 1 ikatan disulfida. Setiap HC mengandung 1 situs N-glikosilasi pada asparagine 295.

ASPEK MUTU

Etapidi terdaftar dengan bentuk Larutan Konsentrat Untuk Infus. Zat tambahan yang digunakan adalah Trisodium Citrate Dihydrate, Citric Acid Monohydrate, L-Histidine Hydrochloride Monohydrate, L-Histidine, Trehalose Dihydrate, Polysorbate, Water For Injection. Etapidi dikemas dalam Vial dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 Vial @ 10 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Zat aktif

Etapidi adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif Tislelizumab yang diproduksi oleh Beigene Guangzhou Biologics Manufacturing, Guangzhou China. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komperhensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Etapidi diproduksi dan dikemas oleh Beigene Guangzhou Biologics Manufacturing, Guangzhou China. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta *Quality control* dilakukan di fasilitas Guangzhou Biologics Manufacturing, Guangzhou China. Proses produksi secara umum terdiri atas *Thawing, Bioburden Reduction Filtration and Pooling, Sterile Filtration, Filling and Stoppering, Capping, Visual Inspection dan Secondary Packaging*. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi Etapidi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2 - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Etapidi yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Farmakodinamik

Terdapat 10 studi farmakodinamik primer in vitro yang menunjukkan tislelizumab menghambat reseptor PD-1 pada sel T. Tislelizumab secara kompetitif memblokir pengikatan Program death ligand-1 (PD-L1) dan Program death ligand-2 (PD-L2) dengan penghambatan maksimal mencapai 100%. Tislelizumab tidak berikatan dengan PD-1 tikus karena perbedaan sequence. Tislelizumab mampu berikatan dengan PD-1

monyet dan menghambat pengikatan PD-L1 monyet berdasarkan ELISA dan flow cytometry. Pengikatan pada PD-1 monyet memiliki afinitas tinggi, menyerupai afinitas pada PD-1 manusia ($KD = 0.15 \text{ nM}$). Tislelizumab menghambat transduksi sinyal yang dimediasi PD-1 sel T dan meningkatkan aktivitas fungsional sel T untuk melepaskan sitokin antikanker seperti IFN- γ , serta menstimulasi sel mononuklear darah perifer (PBMC).

Terdapat 5 studi farmakodinamik primer in vivo yang menunjukkan tislelizumab memiliki aktivitas antitumor pada beberapa model hewan coba mencit xenograft alogenic kanker manusia. Hewan uji mendapat implantasi kanker kolon tikus, karsinoma epidermoid manusia, kanker kolon manusia, kanker paru NSCLC manusia, dan kanker kulit melanoma manusia. Aktivitas antitumor dari tislelizumab ditunjukkan dari penghambatan pertumbuhan tumor (tumor growth inhibition/TGI) yang diamati dari perbedaan volume sel tumor pada hewan uji yang menerima tislelizumab dibandingkan plasebo. Tidak tampak adanya toksisitas yang dilihat dari penurunan berat badan hewan coba pada semua studi.

Terdapat 2 studi farmakodinamik sekunder menunjukkan Tislelizumab tidak memiliki ikatan nonspesifik yang terdeteksi terhadap target sekunder di serum manusia dan protein seluler. Tislelizumab tidak berikatan dengan reseptor Fc gamma ($Fc\gamma Rs$), yaitu $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIIA131$, $Fc\gamma RIIR131$, $Fc\gamma RIIB$, $Fc\gamma RIIIAV158$, $Fc\gamma RIIIAF158$, dan $Fc\gamma RIIB$ serta protein C1q dari subunit komplemen kompleks C1. Tislelizumab tidak menunjukkan induksi aktivitas sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibody (ADCC) dan/atau sitotoksitas yang bergantung pada komplemen (CDC).

Farmakokinetik

Sesudah pemberian dosis tunggal 3, 10 dan 30 mg/kg pada monyet via infus intravena, nilai $t_{1/2}$ bervariasi dari 87,7 hingga 182,6 jam, C_{max} dari 90,47 hingga 999,4 g/mL, $AUC_{0-1008h}$ dari 12,322 hingga 163,755 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, V_d dari 21,7 hingga 51,8 mL/kg, dan klirens dari 0,18 hingga 0.31 mL/h/kg. Nilai-nilai ini dianggap konsisten dengan nilai yang diharapkan untuk antibodi IgG manusia pada monyet cynomolgus. C_{max} dan AUC meningkat proporsional dengan peningkatan dosis dan tidak ada perbedaan berdasarkan jenis kelamin.

Dua studi farmakokinetika dosis tunggal dilakukan pada monyet cynomolgus untuk membandingkan profil PK di antara betas yang diproduksi oleh 3 lokasi manufaktur berbeda (BI- Jerman, BI-Shanghai dan JHL Biotech). Profil PK (Konsentrasi serum, AUC, C_{max} , , $t_{1/2}$, V_d , klirens, dan MRT (mean residence time) dari produk yang diproduksi di 3 lokasi ini sebanding.

Toksikologi

Studi toksisitas dan tolerabilitas dosis tunggal dilakukan pada mencit dan monyet. Mencit diberikan tislelizumab dengan dosis 30 and 100 mg/kg. Tidak ada kematian atau kesakitan mencit yang terjadi selama studi. Tidak ada temuan abnormal atau perubahan pengamatan klinis, berat badan, konsumsi makanan, atau pemeriksaan makroskopis yang tercatat. No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) adalah 100 mg/kg pada studi dengan mencit.

Studi pada monyet dilakukan dengan tislelizumab dosis 10, 30, dan 100 mg/kg Tidak ada kematian atau kesakitan yang terjadi selama studi. Tidak ada temuan perubahan abnormal dalam pengamatan klinis, berat badan, konsumsi makanan, suhu tubuh, parameter elektrokardiogram, patologi klinis, atau pemeriksaan makroskopis yang tercatat pada hewan mana pun. Tes anti-drug antibody (ADA) terdeteksi positif pada monyet jantan yang menerima dosis 10 dan 30 mg/kg serta satu monyet betina yang menerima dosis 100mg/kg. Tidak ada toksisitas terkait imun yang menunjukkan pembentukan atau pengendapan kompleks imun atau efek nyata pada paparan sistemik yang teramati. NOAEL adalah 100 mg/kg dalam studi ini.

Terdapat dua studi toksikologi dosis berulang 13 minggu yang dilakukan pada monyet. Studi pertama dilakukan pada monyet dengan dosis tislelizumab 3, 10, dan 30mg/kg diberikan secara infus intravena (IV) setiap dua minggu selama 13 minggu (7 kali pemberian). Tidak tampak toksisitas atau inflamasi pada monyet cynomolgus setelah infus IV tislelizumab. Tidak ada perubahan histopatologis terkait pengobatan pada jaringan atau organ, termasuk sistem reproduksi pria dan wanita. Tidak ada perubahan abnormal yang teridentifikasi pada tanda vital, sistem kardiovaskular (elektrokardiogram), sistem saraf pusat, atau sistem pernafasan. ADA terdeteksi positif pada semua monyet yang menerima tislelizumab setelah hari ke-15. Monyet dengan ADA positif sebanyak 8/12, 7/12, dan 4/12 pada dosis 3, 10, dan 30mg/kg. Tidak ditemukan toksisitas terkait kompleks imun. NOAEL adalah 30mg/kg dalam studi ini. C_{max} dan AUC pada dosis ini 5-8 kali lipat dari dosis klinik yang diusulkan.

Studi kedua dilakukan pada monyet dengan dosis tislelizumab 30 dan 60mg/kg diberikan secara bolus IV setiap dua minggu selama 13 minggu (7 kali pemberian) serta dosis 100mg/kg melalui injeksi subkutan setiap dua minggu selama 13 minggu (7 kali pemberian). Satu monyet betina tidak mentoleransi dosis 60mg/kg IV dan dilakukan euthanasia dini. Temuan klinis dan patologis yang ditemukan adalah trombositopenia, hiponatremia, serta peningkatan CRP. Secara mikroskopis, ditemukan perubahan ginjal (glomerulus, tubulus, dan pembuluh darah ginjal) serta perubahan vaskular multisistemik pada organ lain

(jantung, kandung kemih, rektum, cervix, dan vagina). Kondisi ini dinilai adverse dan menunjukkan respon imunogenik terhadap tislelizumab. NOAEL dalam studi ini adalah 30 mg/kg melalui bolus IV dan 100 mg/kg melalui injeksi subkutan.

STUDI KLINIK

Terdapat dua studi klinik Fase 1:

1. Studi BGB-A317-001 *A Phase 1A/1B, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of the anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Subjects with Advanced Tumors*
2. Studi BGB-A317-102 *Phase I/II Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activities of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors.*

Terdapat enam studi klinik fase II:

1. Studi BGB-A317-205, Single-arm, open-label, multicenter study. mengikutsertakan subjek usia 18-75 tahun dengan jumlah yang masih terbatas (N=30) dan dibagi menjadi 2 kohort pasien, yaitu pasien dengan locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJ) that is HER2 negative atau pasien inoperable, locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).
2. Studi BGB-A317-206, A Phase II, Open-Label, Multi-Cohort Study to Investigate the Preliminary Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of the anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Chinese Subjects with Locally Advanced or Metastatic Lung Cancer
3. Studi BGB-A317-208, A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Patients with Previously Treated Hepatocellular Unresectable Carcinoma
4. Studi BGB-A317-203, A Single Arm, Multicenter, Phase 2 Study of BGB-A317 as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma
5. Studi BGB-A317-204, A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of BGB-A317 in Patients with Previously Treated PD-L1+ Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer
6. Studi BGB-A317-209, A Single-Arm, Multi-Center, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317), an anti-PD-1 Monoclonal Antibody, as Monotherapy in Patients with Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Solid Tumors

Terdapat 7 studi pivotal:

1. Studi BGB-A317-303, *A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen*
2. Studi BGB-A317-304, *A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) (Anti-PD1 Antibody) Combined With Platinum_Pemetrexed Versus Platinum-Pemetrexed Alone as First-line Treatment for Patients With Stage IIIB or IV Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer*
3. Studi BGB-A317-307, *A Phase 3, Multicenter, Randomized Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD1 Antibody) Combined with Paclitaxel Plus Carboplatin or Nab-Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Carboplatin Alone as First-Line Treatment for Untreated Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*
4. Studi BGB-A317-302, *A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti- PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma*
5. Studi BGB-A317-306, *A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma*
6. Studi BGB-A317-309, *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) Combined with Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Placebo Combined with Gemcitabine Plus Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer*

7. Studi BGB-A317-301, *A Randomized, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of BGB-A317 versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma*

Hasil :

1. Indikasi sebagai terapi lini pertama squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Hasil studi klinik fase III BGB-A317-307, menunjukkan bahwa kombinasi tislelizumab dengan karboplatin dan paklitaksel atau nab-paklitaksel (T+PC atau T+nPC) secara signifikan menurunkan risiko kematian dan progresi penyakit dibandingkan karboplatin dan paklitaksel (PC) pada pasien usia dewasa dengan unresectable, locally advanced or metastatic squamous NSCLC. Progression-free survival (PFS) kelompok T+PC menunjukkan nilai Hazard Ratio (HR) terstratifikasi sebesar 0.452 dan T+nPC sebesar 0.450, dengan median PFS masing-masing 7,7 bulan dan 9,5 bulan, dibandingkan dengan 5,5 bulan pada kelompok PC. Tren kemanfaatan PFS pada grup T+PC dan T+nPC teramati pada semua subgrup dengan ekspresi PD-L1 <1%, >1% hingga <49%, dan >50%. Overall Survival (OS) kelompok T+PC menunjukkan HR 0.673 dengan median OS 26.1 bulan, dan T+nPC memiliki HR 0.817 dengan median OS 23.3 bulan, dibandingkan 19.4 bulan pada kelompok PC.

2. Indikasi sebagai terapi lini pertama non-squamous NSCLC

Studi BGB-A317-304 (n=334) menunjukkan Nilai median PFS adalah 9,8 bulan (95% CI: 8,94-11,70) pada kelompok tislelizumab + pemetrexed + platinum (T+PP) dibandingkan 7,6 bulan pada kelompok pemetrexed + platinum (PP). Nilai HR terstratifikasi adalah 0,61 (95% CI: 0,45-0,82). Nilai median OS sebesar 21,4 bulan pada kelompok T+PP dibandingkan 20,1 bulan pada kelompok PP dengan nilai HR terstratifikasi 0,87 (95% CI: 0,65-1,17). Terdapat crossover sebesar 37,8% pasien dari kelompok PP ke kelompok T+PP.

Pada pasien dengan ekspresi PD-L1 >50%, median PFS mencapai 17,2 bulan (95% CI: 11,5-31,4) di kelompok T+PP, jauh lebih lama dibandingkan 4,6 bulan (95% CI: 3,5-9,7) pada kelompok PP, dengan HR 0,28 (95% CI: 0,16-0,46). Sedangkan pada nilai OS, pasien dengan PD-L1 >50%, median OS untuk kelompok T+PP adalah 41,9 bulan (95% CI: 24,1 – NE), sedangkan untuk kelompok PP median OS hanya mencapai 13,1 bulan (95% CI: 5,6 – 19,4) dengan HR 0,38 (95% CI: 0,24-0,63).

Pada pasien dengan ekspresi PD-L1 >1% hingga <49%, median PFS mencapai 9,7 bulan (95% CI: 6,9-11,7) di kelompok T+PP, sama dengan 9,7 bulan (95% CI: 5,6- 16,8) pada kelompok PP, dengan HR 0,94 (95% CI: 0,53-1,67). Sedangkan pada nilai OS, pasien dengan PD-L1 >1% hingga <49%, median OS untuk kelompok T+PP adalah 20,4 bulan (95% CI: 15,3 – 30,1), sedangkan untuk kelompok PP median OS mencapai 33,4 bulan (95% CI: 15,6 – NE) dengan HR 1,43 (95% CI: 0,74-2,76).

Pada pasien dengan ekspresi PD-L1 <1%, median PFS mencapai 7,6 bulan (95% CI: 5,0-9,7) di kelompok T+PP, sama dengan 7,6 bulan (95% CI: 4,3-7,9) pada kelompok PP, dengan HR 0,79 (95% CI: 0,52-1,23). Sedangkan pada nilai OS, pasien dengan PD-L1 <1%, median OS untuk kelompok T+PP adalah 16,8 bulan (95% CI: 13,7 – 19,3), sedangkan untuk kelompok PP median OS mencapai 27,6 bulan (95% CI: 14,9 – 30,0) dengan HR 1,26 (95% CI: 0,82-1,95).

Efikasi tislelizumab tidak dapat dijustifikasi pada pasien dewasa dengan non-squamous NSCLC yang ekspresi PD-L1 < 49% pada sel tumornya sehingga indikasi perlu dibatasi pada pasien dengan ekspresi PD-L1 >50% pada sel tumornya.

3. Indikasi sebagai terapi lini kedua NSCLC

Studi fase III BGB-A317-303 (N=805) menunjukkan Median OS pada populasi analisis ITT (Intent-to-Treat) adalah 16,9 (95% CI: 15,24-19,09) bulan untuk tislelizumab, dibandingkan 11,9 (95% CI: 9,63-13,54) bulan untuk docetaxel dengan hazard ratio (HR) sebesar 0,67 (95% CI: 0,57-0,80). Nilai median PFS adalah 4,2 bulan pada kelompok tislelizumab dibandingkan 2,6 bulan pada kelompok docetaxel dengan HR 0,64 (95% CI: 0,54-0,76). Tren kemanfaatan nilai OS dan PFS teramati pada semua subgroup ekspresi PD-L1.

Pasien dengan ekspresi PD-L1 >50% memiliki nilai HR terhadap kematian sebesar 0,54 (95% CI: 0,39-0,75) dengan kelompok tislelizumab mencapai median OS 21,7 bulan (95% CI: 15,24-19,09) dibandingkan kelompok docetaxel dengan median OS 12,4 bulan (95% CI: 9,00-16,43) dan nilai HR terhadap progresi penyakit sebesar 0,33 (95% CI: 0,24-0,46) dengan median PFS 8,2 bulan (95% CI: 6,24- 10,02) pada kelompok tislelizumab dibandingkan 2,2 (95% CI: 2,04-4,01) bulan pada kelompok docetaxel.

Pasien dengan ekspresi PD-L1 <50% memiliki nilai HR terhadap kematian sebesar 0,74 (95% CI: 0,61-0,91) dengan kelompok tislelizumab mencapai median OS 15,4 bulan (95% CI: 13,86-17,41) dibandingkan kelompok docetaxel dengan median OS 11,5 bulan (95% CI: 9,23- 16,43).

dan memiliki nilai HR 0,78 (95% CI: 0,64-0,95) dengan median PFS 3,4 (95% CI: 2,23-4,14) bulan dibandingkan 2,8 bulan (95% CI: 2,20-4,07).

Insidensi TEAE, treatment-related TEAE, dan TEAE \geq Grade 3 lebih rendah pada kelompok tislelizumab dibandingkan kelompok docetaxel. Insidensi TEAE serius pada kedua kelompok sebanding (32,6% vs 32,2%). Insidensi hematotoksitas dan toksisitas gastrointestinal lebih rendah pada kelompok tislelizumab dibandingkan 66 docetaxel. Insidensi pneumonitis lebih tinggi pada kelompok tislelizumab (2,8% vs 0,0%). Reaksi terkait infus lebih rendah pada kelompok tislelizumab (0,9% vs 3,5%). Profil keamanan tislelizumab secara umum dapat ditoleransi.

4. Indikasi lini pertama terapi Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Studi fase III BGB-A317-306 (N=649) menunjukkan Nilai median OS pada kelompok tislelizumab dan kemoterapi (T+C) sebesar 17,2 (95% CI: 15,8-20,1) bulan, sedangkan pada kelompok plasebo dan kemoterapi (P+C) sebesar 10,6 (95% CI: 9,3-12,1) bulan. Nilai HR terstratifikasi adalah 0,67 (95% CI: 0,55-0,81). Nilai median PFS pada kelompok T+C sebesar 7,3 (95% CI: 6,9-8,3) bulan dibandingkan 5,6 (95% CI: 4,9-6,0) bulan pada kelompok P+C, dengan HR terstratifikasi sebesar 0,62 (95% CI: 0,52-0,75).

Hasil analisis subgroup berdasarkan ekspresi PD-L1 menunjukkan pada pasien dengan baseline status PD-L1 score $\geq 50\%$, median OS pada kelompok T+C yaitu Not Reachable [NR] (95% CI: 11,8-Not Estimable[NE]) dan pada kelompok P+C yaitu 11,6 bulan (95% CI: 5,3-21,8) dengan nilai unstratified HR 0,56 (95% CI: 0,24-1,29).

Pada pasien dengan baseline status PD-L1 score $< 50\%$, median OS pada kelompok T+C yaitu 16,3 bulan (95% CI: 14,1-19,2) dan pada kelompok P+C yaitu 10,4 bulan (95% CI: 9,1-12,0) dengan nilai unstratified HR 0,73 (95% CI: 0,59-0,91).

Pada pasien dengan baseline status PD-L1 score $\geq 1\%$, median OS pada kelompok T+C yaitu 16,8 bulan (95% CI: 15,3-20,8) dan pada kelompok P+C yaitu 9,6 bulan (95% CI: 8,9-11,8) dengan nilai unstratified HR 0,66 (95% CI: 0,53-0,82).

Pada pasien dengan baseline status PD-L1 score $< 1\%$, median OS pada kelompok T+C yaitu 11,8 (95% CI: 6,2-16,3) dan pada kelompok P+C yaitu 16,1 bulan (95% CI: 10,4-28,9). Nilai unstratified HR adalah 1,34 (95% CI: 0,73-2,46).

Terdapat 59 dari 326 (18,09%) pasien di kelompok T+C dan 48 dari 323 (14,86%) pasien di kelompok P+C dengan status PD-L1 unknown (pasien tanpa pengumpulan sampel atau tidak dapat dievaluasi pada baseline). Nilai median OS pasien PD-L1 unknown kelompok T+C adalah 23,7 bulan (95% CI: 16,6-28,4) dan pada kelompok P+C yaitu 11,7 bulan (95% CI: 7,4-21,7) dengan nilai unstratified HR 0,53 (95% CI: 0,32-0,88).

5. Indikasi sebagai terapi lini kedua ESCC

Studi klinik fase III BGB-A317-306 (N=649) menunjukkan Nilai median OS sebesar 17,2 bulan (95%CI=15,8; 20,1) pada kelompok yang menerima tislelizumab + kemoterapi (T+C) dan 10,6 bulan (95%CI=9,3; 12,1) pada kelompok placebo + kemoterapi (P+C). Nilai stratified HR adalah 0,66 (95%CI=0,54; 0,80). Efikasi obat tampak dari selisih OS 6,6 bulan pada kelompok T+C dibandingkan P+C. Hampir semua pasien pada kelompok T+C dan PC mengalami ≥ 1 TEAE (99,7% vs 99,4%). Insidensi TEAE \geq Grade 3 sebanding pada kedua kelompok (78,4% vs 77,6%). Mayoritas TEAE \geq Grade 3 adalah toksisitas kemoterapi yang telah diketahui, antara lain hyponatremia, disfagia, penurunan nafsu makan, diare, dan fatigue, Insidensi TEAE serius lebih tinggi pada kelompok T+C dibandingkan P+C Arm (48,1% vs 39,6%). Kejadian serius pada kelompok tislelizumab adalah immune-mediated hypothyroidism, immunemediated skin adverse reaction, dan immune-mediated pneumonitis. Kombinasi T+C untuk first-line treatment ESCC merefleksikan profil keamanan tislelizumab dan kemoterapi. Dibandingkan placebo, penambahan tislelizumab pada kemoterapi tidak menunjukkan sinyal keamanan baru. Tidak ada analisis nilai OS pada kelompok pasien dengan ekspresi PD-L1 cut-off point 1% dan 50%.

Studi klinik fase III BGB-A317-302 dengan 512 pasien menunjukkan Nilai median OS sebesar 8,6 bulan pada kelompok yang menerima tislelizumab dan 6,3 bulan pada kelompok Investigator Chosen Chemotherapy/ICC yang menerima kemoterapi paclitaxel/docetaxel/irinotecan. Stratified HR adalah 0,7 (95%CI=0,57; 0,85 dengan pvalue=0,0001). Efikasi obat tampak dari selisih OS 2,3 bulan pada pasien ESCC yang menerima tislelizumab dibandingkan ICC. Pasien kelompok tislelizumab mengalami AE \geq Grade 3 lebih rendah (46,3% tislelizumab vs 67,9% ICC), efek samping terkait pengobatan lebih rendah (73,3% vs 93,8%), efek samping terkait pengobatan \geq Grade 3 lebih rendah (18,8% vs 55,8%), dan SAE terkait pengobatan lebih rendah (14,1% vs 19,6%). Kelompok tislelizumab dan kemoterapi memiliki profil keamanan yang berbeda. Kelompok tislelizumab sebagian besar dilaporkan mengalami immune-mediated adverse event, sedangkan kelompok ICC Arm

sebagian besar mengalami toksisitas kemoterapi yaitu toksisitas hematologi, toksisitas gastrointestinal, neurotoksisitas, dan alopesia. Tislelizumab dibandingkan dengan kemoterapi menunjukkan profil keamanan yang dapat ditoleransi dan dapat diterima untuk lini kedua pengobatan pasien dengan ESCC stadium lanjut atau metastasis.

6. Indikasi sebagai terapi lini pertama Nasopharyngeal Carcinoma

Studi fase III BGB-A317-309 (N=263) menunjukkan Nilai median PFS adalah: 9,6 bulan (95% CI: 7,6–11,6 bulan) pada kelompok tislelizumab + gemcitabine + cisplatin (Arm A), dan 7,4 bulan (95% CI: 5,6–7,6 bulan) pada kelompok plasebo + gemcitabine + cisplatin (Arm B). Nilai HR terstratifikasi sebesar 0,53 (95% CI: 0,39–0,71). Nilai median OS adalah 45,3 bulan (95% CI: 33,4–Not Estimable [NE] bulan) pada kelompok Arm A, dan 31,8 bulan (95% CI: 25,0–NE bulan) pada kelompok Arm B. Nilai HR terstratifikasi sebesar 0,73 (95% CI: 0,51–1,05).

Terdapat 69 dari 132 pasien dari Arm B (52,3%) yang menyeberang ke kelompok tislelizumab (Arm A). Crossover dari kelompok kontrol ke kelompok intervensi dapat mempengaruhi nilai OS dan membuat sulit penilaian manfaat terapi.

Digunakan pendekatan berbasis modelling untuk menghitung penyesuaian nilai OS yaitu metode Rank-Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) dan metode two-stage. Metode RPSFTM menunjukkan hasil penyesuaian median OS pada kelompok Arm B sebesar 23,0 bulan dan nilai HR terstratifikasi adalah 0,56 (95% CI: 0,27– 1,19). Metode two-stage menunjukkan hasil penyesuaian median OS pada kelompok Arm B sebesar 27,0 bulan dan nilai HR terstratifikasi adalah 0,62 (95% CI: 0,40–0,97). Tidak ada data hasil penyesuaian nilai OS pada kelompok intervensi (Arm A) dengan kedua metode modeling yang digunakan.

7. Indikasi sebagai terapi lini pertama Hepatocellular Carcinoma

Studi fase III BGB-A317-301 (N=674) menunjukkan Secara metodologi, penentuan NI margin dapat dijustifikasi karena berdasarkan studi sebelumnya pada sorafenib vs placebo (SHARP trial dan Asia-Pacific Trial). Dosis obat dan populasi target pada studi sorafenib untuk unresectable or metastatic HCC sesuai dengan studi 301. NI margin 1,08 setara dengan retensi 60% efek sorafenib dibandingkan placebo. Sorafenib telah diterima di Indonesia dengan indikasi unresectable hepatocellular carcinoma. Non-inferioritas dalam OS ditunjukkan dengan median OS kelompok tislelizumab adalah 15,9 bulan (95% CI: 13,2–19,7), sementara kelompok sorafenib adalah 14,1 bulan (95% CI: 12,6–17,4). Hazard ratio OS adalah 0,84 (95% CI: 0,71–1,00).

Median PFS kelompok tislelizumab adalah 2,1 bulan (95% CI: 2,1–2,3), sementara kelompok sorafenib adalah 4,0 bulan (95% CI: 2,7–4,1). Hazard ratio terstratifikasi PFS adalah 1,06 (95% CI: 0,90–1,26). Median Time to Progression (TTP) kelompok tislelizumab adalah 2,1 bulan (95% CI: 2,1–3,3), sedangkan kelompok sorafenib adalah 4,1 bulan (95% CI: 3,4–4,2). Hazard ratio terstratifikasi TTP adalah 1,12 (95% CI: 0,94–1,34).

Kejadian efek samping terkait obat lebih rendah pada kelompok tislelizumab dibandingkan sorafenib (76,9% vs 96%). Efek samping Grade ≥ 3 lebih sedikit dilaporkan pada kelompok tislelizumab dibandingkan sorafenib (48,8% vs 65,4%). Beberapa efek samping umum seperti diare, hipertensi, dan alopecia lebih sering terjadi pada sorafenib. Selain itu, pasien yang menghentikan pengobatan akibat efek samping lebih sedikit pada tislelizumab (11,5% vs 18,5%). Secara keseluruhan, tislelizumab menawarkan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan sorafenib.

Pasien kelompok tislelizumab mengalami kejadian TEAEs \geq Grade 3 lebih rendah dibandingkan kelompok sorafenib (48,2% vs 65,4%). Kejadian immune-mediated adverse event pada kelompok tislelizumab lebih tinggi dibandingkan kelompok sorafenib: pruritus (10,4% vs 4,9%) dan hipotiroidisme (8,3% vs 1,9%). Tislelizumab menunjukkan keamanan dan tolerabilitas yang sejalan dengan mekanisme kerjanya pada sistem imun. AE yang sering ditemui pada pemberian tislelizumab adalah peningkatan AST, peningkatan ALT, immune-mediated hepatitis, immune-mediated hipotiroidisme, dan immune-mediated skin adverse reaction.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Etapidi adalah produk biologi baru yang berisi tislelizumab. Tislelizumab adalah antibodi *monoclonal humanized* dari varian IgG4 yang diproduksi dari sel ovari hamster Cina (*Chinese hamster ovary/CHO*). Target pengikatan tislelizumab adalah protein kematian sel terprogram 1 (*programmed cell death protein 1/PD-1*). Tislelizumab terdiri dari 2 heterodimer, masing-masing terdiri dari rantai polipeptida berat (*heavy polypeptide chain/HC*) dan ringan (*light polypeptide chain/LC*). HC dari molekul antibodi dihubungkan

bersama oleh 2 ikatan disulfida dan LC dihubungkan ke HC oleh masing-masing 1 ikatan disulfida. Setiap HC mengandung 1 situs N-glikosilasi pada asparagine 295.

Etapidi terdaftar dengan bentuk Larutan Konsentrat Untuk Infus. Zat tambahan yang digunakan adalah Trisodium Citrate Dihydrate, Citric Acid Monohydrate, L-Histidine Hydrochloride Monohydrate, L-Histidine, Trehalose Dihydrate, Polysorbate, Water For Injection. Etapidi dikemas dalam Vial dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 1 Vial @ 10 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Etapidi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk Obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Obat Etapidi memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

a. Aspek yang menguntungkan:

- i. Efikasi yang Konsisten Lebih Baik atau Setara Dibandingkan Standar Terapi:
 - Squamous NSCLC (lini pertama): Kombinasi tislelizumab dengan karboplatin + (paklitaksel/nab-paklitaksel) menunjukkan penurunan risiko progresi dan kematian secara signifikan dibanding kemoterapi standar.
 - Non-squamous NSCLC (lini pertama): T+PP meningkatkan median PFS, terutama signifikan pada pasien PD-L1 $\geq 50\%$.
 - NSCLC (lini kedua): Meningkatkan median OS (16,9 vs 11,9 bulan) dan PFS (4,2 vs 2,6 bulan) dibanding docetaxel, dengan efek samping lebih rendah.
 - Esophageal SCC (lini pertama & kedua): OS meningkat secara signifikan (T+C: 17,2 bulan vs P+C: 10,6 bulan) dengan manfaat terlihat di berbagai subgrup PD-L1.
- ii. Profil Keamanan yang Lebih Baik Dibandingkan Kemoterapi:
 - Insidensi AE \geq Grade 3 umumnya lebih rendah, terutama dibandingkan docetaxel, sorafenib, dan pilihan kemoterapi lain.
 - Efek samping hematologi dan gastrointestinal lebih rendah pada tislelizumab dibanding docetaxel.
 - Efek samping immune-mediated seperti hipotiroidisme atau pruritus bisa dimonitor dan ditangani, sesuai dengan kelas imunoterapi lainnya.
- iii. Subgrup PD-L1 Positif Mendapatkan Manfaat Tambahan:
 - Pada pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi ($\geq 50\%$), efikasi tislelizumab meningkat signifikan dibanding kelompok kemoterapi (pada NSCLC dan ESCC). Data menunjukkan konsistensi manfaat pada berbagai subgrup PD-L1 $\geq 1\%$ di hampir semua indikasi.

b. Aspek yang tidak menguntungkan :

- i. Efektivitas Terbatas pada Subgrup PD-L1 Rendah ($<49\%$) di Non-squamous NSCLC, pada subgrup PD-L1 $<49\%$, tidak ada perbedaan signifikan dalam median PFS dibanding kemoterapi, sehingga indikasi perlu dibatasi pada PD-L1 $\geq 50\%$.
- ii. Insidensi Immune-mediated AE (AEI), termasuk pneumonitis (lebih tinggi dibanding docetaxel), hipotiroidisme, hepatitis, dan reaksi kulit – butuh pemantauan ketat selama terapi dan Insiden TEAE serius sedikit lebih tinggi pada beberapa regimen kombinasi tislelizumab (misalnya pada ESCC lini pertama: 48,1% vs 39,6%).

c. Ketidakpastian dan keterbatasan :

- i. Kurangnya Data Efikasi pada Beberapa Subgrup:
 - Tidak ada data pemisahan OS berdasarkan cut-off PD-L1 (1% dan 50%) pada studi ESCC lini kedua.
 - Pada NPC, crossover pasien ke kelompok tislelizumab mengaburkan analisis OS murni memerlukan penyesuaian model statistik (RPSFTM dan two-stage).
- ii. Studi NPC dan ESCC Masih Memerlukan Follow-up Lebih Lanjut, beberapa nilai median OS belum tercapai (Not Estimable), sehingga data mungkin berubah dengan follow-up lebih panjang.
- iii. Relevansi Studi terhadap Populasi Indonesia, walaupun ada studi yang merepresentasikan populasi Asia (misalnya studi HCC), masih perlu analisis farmakoekonomi dan real-world evidence pada konteks lokal.
- iv. Keterbatasan Data Head-to-head dengan Kombinasi Imunoterapi Lain, belum ada pembandingan langsung dengan imunoterapi lain seperti pembrolizumab atau nivolumab di beberapa indikasi, yang bisa menjadi pertimbangan dalam pemilihan lini terapi.

- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:
Secara keseluruhan Obat ini menunjukkan kemanfaatan dalam Pengobatan *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)* dan *Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)*. Risiko keamanan penggunaan Obat dapat ditoleransi, dapat diprediksi dan tidak ada *issue* keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Etapidi dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Tislelizumab in combination with Paclitaxel plus Carboplatin or Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) plus Carboplatin as first-line treatment in adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic squamous NSCLC.

Tislelizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy as the first-line treatment in adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC whose tumours have PD-L1 expression on >50% of tumour cells, with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative.

Tislelizumab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) of either squamous or nonsquamous histology with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative, that has progressed after prior platinum-based chemotherapy.

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)

Tislelizumab is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma who have disease progression following to first-line standard chemotherapy.

Posology

Tislelizumab harus diberikan di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman dalam pengobatan kanker.

Tislelizumab diberikan melalui infus intravena. Dosis tislelizumab yang direkomendasikan adalah 200mg setiap 3 minggu. Terapi dilanjutkan hingga terjadi progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat ditoleransi. Bila pemberian tislelizumab dikombinasikan dengan kemoterapi, berikan tislelizumab sebelum kemoterapi bila diberikan pada hari yang sama.

Respons atipikal (peningkatan sementara ukuran tumor atau lesi kecil baru dalam beberapa bulan pertama yang diikuti dengan penyusutan tumor) dapat terjadi. Pasien dapat melanjutkan pengobatan untuk mendapatkan manfaat klinis sampai dipastikan terjadi progresi penyakit bila gejala klinisnya stabil atau membaik meskipun ada tanda awal progresi penyakit. Tergantung pada keamanan dan tolerabilitas masing-masing pasien, tislelizumab mungkin perlu dihentikan sementara atau dihentikan total. Menambah atau mengurangi dosis tidak dianjurkan.

Tabel 1. Rekomendasi modifikasi pengobatan dengan tislelizumab

Immune-mediated adverse reactions	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3-4 atau Grade 2 rekuren	Permanently discontinue treatment
Diarrhoea and Colitis	Grade 2-3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Hepatitis (patients with non hepatocellular carcinoma)	Grade 2 ALT/AST 3-5x ULN, or TBIL 1.5-3x ULN	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3 ALT/AST 5-20x ULN, or TBIL 3-10x ULN	Permanently discontinue treatment
	Grade 4 ALT/AST >20x ULN, or TBIL >10x ULN	
Hepatitis (patients with hepatocellular carcinoma)	ALT/AST 3-5x ULN, if ALT/AST is normal at baseline	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1 or ALT/AST returns to baseline
	ALT/AST 5-10x ULN, if ALT/AST is 1-3x ULN at baseline	
	ALT/AST 8-10x ULN, if ALT/AST is 3-5x ULN at baseline	
	ALT/AST >10x ULN, or TBIL >3x ULN	Permanently discontinue treatment
Nephritis	Grade 2 or Grade 3 Blood creatinine increase	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4 Blood creatinine increase	Permanently discontinue treatment

Hypophysitis	Grade 2-3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Thyroid Disorders	Grade 2-3 Hypothyroidism Grade 2-3 Hyperthyroidism	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 2-3 Hypothyroidism Grade 2-3 Hyperthyroidism	Permanently discontinue treatment
Adrenal Insufficiency	Grade 2	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 3-4	Permanently discontinue treatment
Hyperglycaemia and Type 1 Diabetes Mellitus	Grade 3	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4	Permanently discontinue treatment
Skin Adverse Reactions	Grade 3 or suspected severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS) or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)	Withhold treatment until symptoms resolve or return to baseline and corticosteroid is $\leq 10\text{mg/day}$. (Do not rechallenge cases of suspected SCARs (SJS or TEN) unless SJS/TEN has been ruled out in consultation with appropriate specialists.
	Grade 4 or confirmed SCARs including SJS or TEN	Permanently discontinue treatment
Thrombocytopenia	Grade 3 or 4	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
Other immune-mediated adverse reactions	Grade 3 or 4 blood amylase increased or lipase increased; Grade 2 or 3 pancreatitis; Grade 2 myocarditis; Grade 2 encephalitis; Other Grade 2 or 3 immune-mediated adverse reactions that occur for the first time.	Dose interruption until recovery to Grade 0 or 1
	Grade 4 pancreatitis or recurrent pancreatitis of any grade; Grade 3 or 4 myocarditis; Grade 3 or 4 encephalitis; Other Grade 4 immune-mediated adverse reactions that occur for the first time.	Permanently discontinue treatment
Recurrent persistent or adverse reactions	Grade 3 or 4 and recurrent (except for endocrine disease); Grade 2 or 3 adverse reactions that are not recovered to Grade 0 or 1 (except for endocrine disease) within 12 weeks after the last dose of tislelizumab; The dose of corticosteroids is not reduced to $\leq 10\text{mg/day}$ prednisone or equivalent	Permanently discontinue treatment
	within 12 weeks after the last dose of tislelizumab.	
Infusion-related reactions	Grade 2	Reduce infusion rate or withhold the infusion; the dose may be resumed with close observation when symptoms are resolved.
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue treatment

Note: Severity grades are in accordance with American National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0). The safety of restarting tislelizumab in patients with myocarditis who have recovered to Grade 0-1 is unclear.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TBIL, total bilirubin; ULN, upper limit of normal.