

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat 10 mg nivolumab.  
Eén injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab.  
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab.  
Eén injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab.

Nivolumab wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-techniek.

### Hulpstof met bekend effect

Elke ml van dit concentraat bevat 0,1 mmol (of 2,5 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten. De oplossing heeft een pH-waarde van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 340 mOsm/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Melanoom

OPDIVO is als monotherapie of in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen.

In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Niet-kleincellig longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer)

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.

### Niercelcarcinoom (RCC)

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen.

### Klassiek Hodgkin Lymfoom (cHL, classical Hodgkin Lymphoma)

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin lymfoom na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin.

### Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck)

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (zie rubriek 5.1).

### Urotheelcarcinoom

Opdivo is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in het behandelen van kanker.

### Dosering

#### OPDIVO als monotherapie

De aanbevolen dosis OPDIVO is of 240 mg nivolumab om de 2 weken of 480 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1), afhankelijk van de indicatie zoals weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Aanbevolen dosis en infusietijd voor intraveneuze toediening van nivolumab als monotherapie**

<b>Indicatie*</b>	<b>Aanbevolen dosis en infusietijd</b>
Melanoom	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
Niercelcarcinoom	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
Niet-kleincellig longkanker	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten
<u>Klassiek Hodgkin Lymfoom</u>	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten
<u>Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied</u>	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten
Urotheelcarcinoom	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten

\*Zoals per monotherapie indicatie in sectie 4.1.

Als melanoom- of RCC-patiënten overgezet moeten worden van het schema 240 mg om de 2 weken naar het schema 480 mg om de 4 weken, dient de eerste 480 mg dosis twee weken na de laatste

240 mg dosis te worden toegediend. Andersom, als patiënten overgezet dienen te worden van het schema 480 mg om de 4 weken naar het schema 240 mg iedere 2 weken, dient de eerste 240 mg dosis vier weken na de laatste 480 mg dosis te worden toegediend.

### *OPDIVO in combinatie met ipilimumab*

#### *Melanoom*

De aanbevolen dosis is 1 mg/kg nivolumab in combinatie met 3 mg/kg ipilimumab intraveneus toegediend iedere 3 weken voor de eerste 4 doses. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij nivolumab als monotherapie intraveneus wordt toegediend als 240 mg om de 2 weken **of** als 480 mg om de 4 weken, zoals weergegeven in tabel 2. Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend;

- 3 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 240 mg iedere 2 weken wordt gebruikt; of
- 6 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 480 mg iedere 4 weken wordt gebruikt.

**Tabel 2: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab**

	<b>Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli</b>	<b>Monotherapie-fase</b>
<b>Nivolumab</b>	1 mg/kg gedurende 30 minuten	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
<b>Ipilimumab</b>	3 mg/kg gedurende 90 minuten	-

De behandeling met OPDIVO, zowel als monotherapie als in combinatie met ipilimumab, moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen. Er zijn atypische responsen (bijv. een initiële transciënte toename in tumorgrootte of kleine, nieuwe laesies in de eerste paar maanden, gevolgd door krimp van de tumor) waargenomen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijk aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot progressie van de ziekte daadwerkelijk bevestigd is.

Dosisescalatie of -verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor het definitief of tijdelijk staken van de behandeling worden beschreven in tabel 3. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4.

**Tabel 3: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor OPDIVO of OPDIVO in combinatie met ipilimumab**

<b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>	<b>Ernst</b>	<b>Behandelingswijziging</b>
Immuungerelateerde pneumonitis	Graad 2 pneumonitis	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen, radiografische afwijkingen verbeteren, en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
	Graad 3 of 4 pneumonitis	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde colitis	Graad 2 diarree of colitis	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is
	Graad 3 diarree of colitis - OPDIVO monotherapie	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
	- OPDIVO+ipilimumab	Behandeling definitief staken
	Graad 4 diarree of colitis	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde hepatitis	Graad 2 verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine	Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is
	Graad 3 of 4 verhoging van ASAT, ALAT, of totaal bilirubine	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde nefritis en verstoorde nierfunctie	Graad 2 of 3 creatinineverhoging	Onderbreek dosis/doses totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
	Graad 4 creatinineverhoging	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde endocrinopathieën	Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond.
	Graad 2 bijnierinsufficiëntie Graad 3 diabetes	De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie <sup>a</sup> zolang er geen symptomen aanwezig zijn

**Tabel 3: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor OPDIVO of OPDIVO in combinatie met ipilimumab**

	Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 diabetes	Behandeling definitief staken
	Graad 3 uitslag	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
Immuungerelateerde huidreacties	Graad 4 uitslag	Behandeling definitief staken
	Stevens-Johnson syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)	Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4)
Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 3 (voor het eerst opgetreden)	Onderbreek dosis/doses
	Graad 3 myocarditis	Behandeling definitief staken
	Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag	Behandeling definitief staken

Let op: De gradering van de toxiciteit is in overeenstemming met de terminologiecriteria van het *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn beschreven in rubriek 4.4

OPDIVO of OPDIVO in combinatie met ipilimumab moet definitief gestaakt worden in geval van:

- Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen
- Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling

Patiënten die behandeld worden met OPDIVO moeten de Waarschuwingskaart voor patiënten krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiter).

Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met ipilimumab en een van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.

### Speciale patiënten

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van OPDIVO bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Ouderen*

Er is geen aanpassing van de dosis OPDIVO nodig voor oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Gegevens van patiënten van 75 jaar en ouder met NSCLC en SCCHN zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

#### *Nierfunctiestoornis*

Op basis van de farmacokinetische (*pharmacokinetics*, PK) gegevens van de populatie is dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

#### *Leverfunctiestoornis*

Op basis van de PK-gegevens van de populatie is dosisaanpassing bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie. OPDIVO moet zeer zorgvuldig worden gebruikt bij patiënten met een matige (totaal bilirubine  $> 1,5 \times$  tot  $3 \times$  de bovengrens van normaal [ULN] en aanwezigheid van ASAT) of ernstige (totaal bilirubine  $> 3 \times$  ULN en aanwezigheid van ASAT) leverfunctiestoornis.

#### Wijze van toediening

OPDIVO is alleen voor intraveneus gebruik. Het dient als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 30 of 60 minuten, afhankelijk van de dosis (zie tabellen 1 en 2). De infusie moet via een steriel, niet-pyrogeen inlinefiltermet lage eiwitbinding met een poriëgrootte van 0,2-1,2  $\mu\text{m}$  worden toegediend.

OPDIVO mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.

De totale vereiste dosis OPDIVO kan direct worden geïnfundeerd als een 10 mg/ml oplossing of kan worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6).

Bij gebruik in combinatie met ipilimumab, moet OPDIVO als eerste gegeven worden, gevolgd door ipilimumab op dezelfde dag. Gebruik aparte infuuszakken en filters voor iedere infusie.

Voor instructies over de bereiding en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Wanneer nivolumab wordt gebruikt in combinatie met ipilimumab, zie de Samenvatting van Productkenmerken van ipilimumab voordat de behandeling wordt geïnitieerd. Immuungerelateerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend in combinatie met ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroïden en aanpassingen in de behandeling (zie rubriek 4.2).

Cardiale bijwerkingen en longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen, alsook op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die kunnen duiden op verstoringen in de elektrolytenbalans en uitdroging voor en periodiek tijdens de behandeling. Nivolumab in combinatie met ipilimumab moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen.

Patiënten moeten voortdurende worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden.

In geval van verdenking van immuungerelateerde bijwerkingen, dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking, moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden gestaakt en corticosteroiden worden toegediend. Als immunosuppressie met corticosteroiden wordt gebruikt voor de behandeling van een bijwerking, moet het langzaam afbouwen met een duur van ten minste 1 maand worden gestart na verbetering. Het snel afbouwen kan leiden tot verergering of opnieuw optreden van de bijwerking. Immunosuppressieve behandeling met behulp van andere geneesmiddelen dan corticosteroiden zou moeten worden toegevoegd indien ondanks het gebruik van corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt.

Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroiden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt.

Het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

#### Immuungerelateerde pneumonitis

Ernstige pneumonitis of interstitiële longziekte, waaronder fatale gevallen, zijn bij nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van pneumonitis, zoals radiografische veranderingen (bijv. focale matglasopaciteit, vlekkerige filtraten), dyspneu en hypoxie. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van pneumonitis graad 3 of 4 moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van (symptomatische) pneumonitis graad 2 moet het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis worden verhoogd naar 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt.

#### Immuungerelateerde colitis

Ernstige diarree of colitis is bij nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op diarree en additionele symptomen van colitis, zoals buikpijn en slijm of bloed in de stoelgang. Infecties en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van diarree of colitis graad 4 moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

Nivolumab als monotherapie moet worden onderbroken in het geval van diarree of colitis graad 3 en er moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag nivolumab als monotherapie worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden



verergering of geen verbetering optreedt, moet nivolumab als monotherapie definitief worden gestaakt. Bij graad 3 diarree of colitis waargenomen met nivolumab in combinatie met ipilimumab, moet de behandeling definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van diarree of colitis graad 2, moet de behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken. Persisterende diarree of colitis dienen behandeld te worden met corticosteroiden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat, indien nodig, na het langzaam afbouwen van corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt.

#### Immuungerelateerde hepatitis

Ernstige hepatitis is waargenomen met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van hepatitis, zoals verhoogde transaminasen en totaal bilirubine. Etiologieën die verband houden met infecties en ziekten moeten worden uitgesloten.

In het geval van graad 3 of 4 transaminasen of verhoogde totale bilirubine, moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

Bij verhoogde transaminasen of totaal bilirubine graad 2 moet de behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken. Behandelen met corticosteroiden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten indien deze laboratoriumwaarden persisteren. Na verbetering kan, indien nodig, nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt.

#### Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis

Ernstige nefritis en nierfunctiestoornis zijn waargenomen bij de monotherapiebehandeling of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van nefritis of nierfunctiestoornis. De meeste patiënten vertonen een asymptomatische stijging van serumcreatinine. Ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van een serumcreatinine-verhoging graad 4 moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van een serumcreatinine-verhoging graad 2 of 3 moet de behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering kan nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis corticosteroiden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt.

#### Immuungerelateerde endocrinopathieën

Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie), hypofysitis (waaronder hypopituitarisme), diabetes

mellitus en diabetische ketoacidose zijn waargenomen bij nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en symptomen van endocrinopathieën en op hyperglykemie en veranderingen in schildklierfunctie (bij aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische evaluatie). Patiënten kunnen last hebben van vermoeidheid, hoofdpijn, veranderingen in mentaal welbevinden, buikpijn, afwijkende stoelgang en hypotensie, of niet-specifieke symptomen die kunnen lijken op andere oorzaken zoals hersenmetastasen of onderliggende ziekte. Alleen indien er een andere etiologie is gevonden, moeten klachten of symptomen van endocrinopathieën beschouwd worden als zijnde immuungerelateerd.

Bij symptomatische hypothyreoïdie, moet het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en, indien nodig, dient een behandeling met hormonale substitutie voor het schildklierhormoon te worden geïnitieerd. Bij symptomatische hyperthyreoïdie moet het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab achterwege worden gelaten en, indien nodig, dient een behandeling met antithyreoïde medicatie te worden geïnitieerd. Corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten dienen ook te worden overwogen als er een verdenking is van acute ontsteking van de schildklier. Na verbetering kan, indien nodig, nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. De schildklierfunctie moet worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt. De behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van levensbedreigende hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

Bij symptomatische graad 2 bijnierinsufficiëntie, moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en, indien nodig, moet hormonale substitutie voor fysiologische corticosteroïden worden gestart. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab dient definitief te worden gestaakt in geval van ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) bijnierinsufficiëntie. De adrenale functie en hormoonspiegels moeten worden gecontroleerd om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor het corticosteroïd wordt gebruikt.

Bij symptomatische graad 2 of 3 hypofysitis moet het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en, indien nodig, dient een geschikte hormonale substitutietherapie te worden gestart. Corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten moeten worden overwogen als er een verdenking is van een acute ontsteking van de hypofyse. Na verbetering mag nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden, indien nodig. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab dient definitief te worden gestaakt in geval levensbedreigende (graad 4) hypofysitis. De hypofysefunctie moet worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt.

Bij symptomatische diabetes dient het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab te worden onderbroken en, indien nodig, dient hormonale substitutie voor insuline te worden gestart. Het controleren van de suikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor insuline wordt gebruikt. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet permanent worden gestaakt in geval van levensbedreigende diabetes.

#### Immuungerelateerde huidreacties

Ernstige uitslag is waargenomen bij behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab en, minder vaak, bij nivolumab als monotherapie (zie rubriek 4.8). De behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet tijdelijk worden onderbroken in geval van een graad 3 uitslag en worden gestaakt in geval van een graad 4 uitslag. Ernstige uitslag moet worden behandeld met hoge doseringen corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

Zeldzame gevallen van SJS en TEN zijn gemeld, waarvan sommige met fatale afloop. Als klachten of symptomen van SJS of TEN optreden, moet de behandeling met nivolumab of nivolumab in

combinatie met ipilimumab worden gestaakt en de patiënt verwezen worden naar een gespecialiseerde afdeling voor beoordeling en behandeling. Als de patiënt SJS of TEN heeft gekregen bij gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab, wordt aanbevolen om de behandeling permanent te staken (zie rubriek 4.2).

Voor het gebruik van nivolumab bij patiënten die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking van de huid bij eerdere behandeling met andere immuunstimulerende anti-kankermiddelen hadden, moet een afweging worden gemaakt.

#### Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende immuungerelateerde bijwerkingen werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab in klinische onderzoeken met verschillende doseringen en bij verschillende tumortypes: pancreatitis, uveïtis, demyelinatie, auto-immune neuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens), Guillain-Barré-syndroom, myastheen syndroom encefalitis, gastritis, sarcoïdose, duodenitis, myositis, myocarditis en rhabdomyolyse. Post-marketing zijn er gevallen van het Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom gemeld.

Bij verdenking van immuungerelateerde bijwerkingen, dient een passende evaluatie te worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op geleide van de ernst van de bijwerking moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken en dienen corticosteroïden te worden toegediend. Na verbetering mag nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet permanent worden gestaakt in geval van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die opnieuw optreden en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Zeldzame gevallen van myotoxiciteit (myositis, myocarditis en rhabdomyolyse) zijn gemeld met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab, sommige daarvan met fatale afloop. Als een patiënt tekenen en symptomen van myotoxiciteit heeft, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en direct worden doorverwezen naar een specialist voor beoordeling en behandeling. Op basis van de ernst van de myotoxiciteit moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab tijdelijk worden onderbroken of definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2) en de juiste behandeling dient te worden gestart.

Afstoting van een orgaantransplantaat is gerapporteerd in de post-marketing setting bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met nivolumab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met nivolumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.

#### Infusiereacties

Ernstige infusiereacties zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige of levensbedreigende infusiereacties, moet de infusie met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden gestaakt en geschikte medische behandeling worden gestart. Patiënten met lichte of matige infusiereacties kunnen nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab krijgen indien nauwlettend gemonitord en met gebruik van premedicatie volgens lokale behandelrichtlijnen voor profylaxe of infusiereacties.

#### Ziekte-specifieke voorzorgen

##### *Melanoom*

Patiënten met een baseline performance score  $\geq 2$ , actieve hersenmetastasen of auto-immuunziekte en patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressiva voorafgaand aan deelname aan het onderzoek werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab. Patiënten met oog-/uveamelanoom werden uitgesloten van

deelname aan klinische onderzoeken bij melanoom. Daarnaast werden patiënten met een graad 4 bijwerking die gerelateerd was aan anti-CTLA-4-behandeling uitgesloten van deelname aan onderzoek CA209037 (zie rubriek 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie. De verbetering in OS was gelijk voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en nivolumab als monotherapie bij patiënten met een hoge tumor-PD-L1-expressie (PD-L1  $\geq$  1%). Voordat de behandeling met de combinatie wordt gestart, worden artsen geadviseerd om de individuele patiënten en eigenschappen van de tumor nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab als monotherapie in overweging moet worden genomen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### Het gebruik van nivolumab bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte

Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met snel progressieve ziekte (zie rubriek 5.1).

#### *Niet-kleincellige longkanker*

Patiënten met een baseline performance score  $\geq$  2, actieve hersenmetastasen of een auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte en patiënten die met systemische immunosuppressiva zijn behandeld voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken naar NSCLC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom, werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vergeleken met docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens waren slechtere prognostische factoren en/of agressievere ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1 expressie van de tumor (zie rubriek 5.1).

#### *Niercelcarcinoom*

Patiënten met een geschiedenis van of met gelijktijdige hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig is, werden uitgesloten van deelname aan de registratiestudie naar RCC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

#### *Klassiek Hodgkin Lymfoom*

Patiënten met actieve auto-immuunziekte en symptomatische interstitiële longziekte werden uitgesloten van deelname aan klinische studies met cHL. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op individuele basis.

#### Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek Hodgkin lymfoom

Voorlopige resultaten van de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HSCT ondergaan na blootstelling aan nivolumab, lieten een hoger aantal gevallen van acute “graft-versus-host-disease” (GVHD) en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM, transplant related mortality) zien dan verwacht. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, dient er per geval een zorgvuldige afweging

gemaakt te worden van het mogelijke voordeel van HSCT en het mogelijk verhoogde risico op complicaties die gerelateerd zijn aan de transplantatie (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die behandeld waren met nivolumab na allogene HSCT, werd snel optredende en ernstige GVHD in post-marketing setting gemeld, waarvan in sommige gevallen met fatale afloop. De behandeling met nivolumab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD. Het voordeel van behandeling met nivolumab vs. het mogelijke risico dient te worden afgewogen bij deze patiënten (zie rubriek 4.8).

#### Hoofd- en halskanker

Patiënten met een baseline performance score  $\geq 2$  actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarbij systemische immunosuppressie nodig is, of nasofarynx- of speekselklierkanker als de primaire tumorlocaties werden uitgesloten van het klinische onderzoek naar SCCHN (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn, dient nivolumab met voorzichtigheid bij deze patiëntengroep te worden gebruikt na zorgvuldige individuele afweging van het mogelijke risico versus voordeel.

Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte. Bij hoofd- en halskanker, werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vergeleken met docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens waren ECOG performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast.

#### Urothelcarcinoom

Patiënten met een baseline performance score  $\geq 2$ , actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken naar urothelcarcinoom (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op individuele basis.

#### Patiënten op een gecontroleerd natriumarm dieet

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,5 mg) natrium. Hier moet rekening mee worden gehouden bij de behandeling van patiënten die een gecontroleerd natriumarm dieet volgen.

#### Waarschuwingskaart voor patiënten

Alle voorschrijvers van OPDIVO moeten bekend zijn met de informatie voor artsen en de richtlijnen voor behandeling. De voorschrijver moet de risico's van de behandeling met OPDIVO met de patiënt bespreken. De patiënt zal bij ieder voorschrift de Waarschuwingskaart voor patiënten ontvangen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Nivolumab is een humaan monoklonaal antilichaam, daarom zijn geen onderzoeken naar farmacokinetische interactie uitgevoerd. Daar monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450(CYP)-enzymen of andere geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, is niet te verwachten dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen effect heeft op de farmacokinetiek van nivolumab.

#### Andere vormen van interactie

##### Systemische immunosuppressie

Het gebruik van systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva bij aanvang, voor het starten met nivolumab, moet worden vermeden in verband met mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek. Systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva kunnen echter wel gebruikt worden na het starten met nivolumab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen.

Voorlopige resultaten laten zien dat systemische immunosuppressie na starten met de behandeling met nivolumab de respons op nivolumab niet lijkt uit te sluiten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nivolumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG4 is bekend dat het de placentabarière passeert en nivolumab is een IgG4. Derhalve kan nivolumab van de moeder naar de zich ontwikkelende foetus worden overgebracht. Nivolumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende minstens 5 maanden na de laatst toegediende dosis nivolumab.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of nivolumab in de moedermelk worden uitgescheiden. Aangezien veel geneesmiddelen, waaronder antilichamen, via de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met nivolumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van nivolumab op de vruchtbaarheid. Het effect van nivolumab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is derhalve onbekend.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Gezien de farmacodynamische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat nivolumab de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Vanwege de mogelijke bijwerkingen, zoals vermoeidheid (zie rubriek 4.8), moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden en bij het bedienen van machines totdat zij er zeker van zijn dat nivolumab geen negatief effect heeft op dit vermogen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gepoolde dataset van nivolumab 3 mg/kg als monotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 2578) met een minimale follow-up tussen 2,3 en 28 maanden, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) vermoeidheid (30%), uitslag (17%), pruritus (13%), diarree (13%) en misselijkheid (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). Met een minimale follow-up van 24 maanden in NSCLC zijn er geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

In de gepoolde dataset van nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg bij melanoom (n = 448) met een minimale follow-up tussen 6 en 28 maanden, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) uitslag (52%), vermoeidheid (46%), diarree (43%), pruritus (36%), misselijkheid (26%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), colitis (15%), braken (14%), artralgie (13%), buikpijn (13%), hoofdpijn (11%) en dyspneu (10%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2).

Onder de patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg in CA209067, traden bij 154/313 (49%) de eerste graad 3 of 4 bijwerkingen op tijdens de initiële combinatiefase. Onder de 147 patiënten in deze groep die verder behandeld werden in de fase

met één middel, hadden 47 (32%) minstens één graad 3 of 4 bijwerking tijdens de fase met één middel.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die gemeld zijn in de gepoolde dataset voor patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie (n = 2578) en voor patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (n = 448) zijn weergegeven in tabel 4. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare post-marketing gegevens). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

**Tabel 4: Bijwerkingen**

	<b>Nivolumab monotherapie</b>	<b>Nivolumab in combinatie met ipilimumab</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Vaak	bovensteluchtweginfectie	pneumonie, bovenste luchtweginfectie
Soms	pneumonie <sup>a</sup> , bronchitis	bronchitis
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>		
Zelden	histiocyttaire necrotiserende lymfadenitis (ziekte van Kikuchi)	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	neutropenie <sup>a,b</sup>	
Vaak		eosinofilie
Soms	eosinofilie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Vaak	infusiegerelateerde reactie <sup>c</sup> , overgevoeligheid <sup>c</sup>	infusiegerelateerde reactie, overgevoeligheid
Soms	anafylactische reactie <sup>c</sup>	sarcoïdose
Onbekend	afstoting van een orgaantransplantaat <sup>h</sup>	afstoting van een orgaantransplantaat <sup>h</sup>
<b>Endocriene aandoeningen</b>		
Zeer vaak		hypothyreoïdie
Vaak	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie	bijnierinsufficiëntie, hypopituitarisme, hypofysitis, hyperthyreoïdie, thyreoïditis,
Soms	bijnierinsufficiëntie, hypopituitarisme, hypofysitis, thyreoïditis, diabetes mellitus	diabetische ketoacidose <sup>c</sup> , diabetes mellitus
Zelden	diabetische ketoacidose	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Zeer vaak		verminderde eetlust
Vaak	verminderde eetlust	Dehydratie
Soms	dehydratie, metabole acidose	
Onbekend	tumorlyssyndroom <sup>i</sup>	tumorlyssyndroom <sup>i</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Vaak		hepatitis <sup>c</sup>
Soms	hepatitis <sup>c</sup> ,	
Zelden	cholestasis	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak		hoofdpijn
Vaak	perifere neuropathie, hoofdpijn, duizeligheid	perifere neuropathie, duizeligheid
Soms	Polyneuropathie, auto-immunneuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens)	Guillain-Barré-syndroom, polyneuropathie, neuritis, peroneale zenuwparese, auto-immune neuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens), encefalitis <sup>c</sup>
Zelden	Guillain-Barré-syndroom, demyelinisatie, myastheen syndroom, encefalitis <sup>a,c</sup>	
<b>Oogaandoeningen</b>		
Vaak		uveïtis, wazig zien
Soms	uveïtis, wazig zien, droge ogen	



Onbekend	Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom <sup>h</sup>	Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom <sup>h</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>		
Vaak		tachycardie
Soms	tachycardie	aritmie (waaronder ventriculaire aritmie) <sup>a,d</sup> , atriumfibrilleren, myocarditis
Zelden	aritmie (waaronder ventriculaire aritmie) <sup>d</sup> , atriumfibrilleren, myocarditis	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Vaak	hypertensie	hypertensie
Zelden	vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Zeer vaak		dyspneu
Vaak	pneumonitis <sup>a,c</sup> , dyspneu <sup>a</sup> , hoesten	pneumonitis <sup>a,c</sup> , longembolie <sup>a</sup> , hoesten
Soms	pleurale effusie	pleurale effusie
Zelden	longinfiltratie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak	diarree, misselijkheid	colitis <sup>a</sup> , diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
Vaak	colitis <sup>a</sup> , stomatitis, braken, buikpijn, constipatie, droge mond	stomatitis, pancreatitis, constipatie, droge mond
Soms	pancreatitis, gastritis	darmperforatie <sup>a</sup> , gastritis, duodenitis
Zelden	duodenumulcus	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zeer vaak	uitslag <sup>c</sup> , pruritus	uitslag <sup>c</sup> , pruritus
Vaak	vitiligo, droge huid, erythema, alopecia	vitiligo, droge huid, erytheem, alopecia, urticaria
Soms	erythema multiforme, psoriasis, rosacea, urticaria	psoriasis
Zelden	toxische epidermale necrolyse <sup>a,f</sup> , Stevens-Johnson syndroom <sup>a,f</sup>	toxische epidermale necrolyse <sup>a,f</sup> , Stevens-Johnson syndroom <sup>f</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Zeer vaak		artralgie
Vaak	pijn aan het skeletspierstelsel <sup>g</sup> , artralgie	pijn aan het skeletspierstelsel <sup>g</sup>
Soms	polymyalgia rheumatica, artritis	spondyloarthropathie, syndroom van Sjögren, artritis, myopathie, myositis (waaronder polymyositis) <sup>a,f</sup> , rhabdomyolyse <sup>a,f</sup>
Zelden	syndroom van Sjögren, myopathie, myositis (waaronder polymyositis) <sup>a,f</sup> , rhabdomyolyse <sup>a,f</sup>	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Vaak		nierfalen (waaronder acute nierschade) <sup>a,c</sup>
Soms	tubulo-interstitiële nefritis, nierfalen (waaronder acute nierschade) <sup>a,c</sup>	tubulo-interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Zeer vaak	vermoeidheid	vermoeidheid, pyrexie
Vaak	pyrexie, oedeem (waaronder perifeer oedeem)	oedeem (waaronder perifeer oedeem), pijn
Soms	pijn, pijn op de borst	pijn op de borst
<b>Onderzoeken<sup>b</sup></b>		
Zeer vaak	verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde lipase, verhoogde amylase,	verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, verhoogd totaal bilirubine, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde lipase,

	hypocalciëmie, verhoogd creatinine, hyperglykemie <sup>c</sup> , lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hypercalciëmie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie	verhoogde amylase, verhoogd creatinine, hyperglykemie <sup>c</sup> , hypoglykemie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypocalciëmie, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie
Vaak	verhoogd totaal bilirubine, hypoglykemie, hypermagnesiëmie, hypernatriëmie, gewichtsverlies	hypercalciëmie, hypermagnesiëmie, hypernatriëmie, gewichtsverlies

- <sup>a</sup> Er zijn gevallen gemeld met fatale afloop in afgeronde of lopende klinische onderzoeken
- <sup>b</sup> De frequenties van laboratoriumtermen geven het percentage patiënten weer dat een verslechtering liet zien ten opzichte van de baseline van de laboratoriummetingen. Zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen; abnormale laboratoriumwaarden” hieronder.
- <sup>c</sup> Er zijn levensbedreigende gevallen gemeld in afgeronde of lopende klinische onderzoeken
- <sup>d</sup> De frequentie van bijwerkingen in de systeem/orgaanklasse hartaandoeningen ongeacht causaliteit was hoger in de nivolumabgroep dan in de chemotherapiegroep in de populatie met gemetastaseerd melanoom post-CTLA4/BRAF-remmer. Incidentiepercentages per 100 personenjaren van blootstelling was 9,3 vs. 0; ernstige cardiale bijwerkingen werden gemeld bij 4,9% van de patiënten in de nivolumabgroep vs. 0 in de groep die de keuze van de onderzoeker kreeg. De frequentie van cardiale bijwerkingen was lager in de nivolumabgroep dan in de dacarbazinegroep in de populatie met gemetastaseerd melanoom zonder voorafgaande behandeling. Allen werden door onderzoekers beschouwd als niet gerelateerd aan nivolumab, met uitzondering van aritmie (atriumfibrillatie, tachycardie en ventriculaire aritmie).
- <sup>e</sup> Uitslag is een samengestelde term die maculopapuleuze uitslag, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag, folliculaire uitslag, maculeuze uitslag, morbilliforme uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, papulosquameuze uitslag, vesiculaire uitslag, gegeneraliseerde uitslag, exfoliatieve uitslag, dermatitis, dermatitis acneiform, allergische dermatitis, exfoliatieve dermatitis, psoriasisiforme dermatitis, geneesmiddelenruptie en pemfigoïd omvat.
- <sup>f</sup> Ook gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde dataset. De frequentie is gebaseerd op de blootstelling in het gehele programma.
- <sup>g</sup> Pijn in het skeletspierstelsel is een samengevoegde term die ruggpijn, botpijn, pijn aan skeletspierstelsel van borstkas, skeletspierongemak, myalgie, pijn in de extremiteiten en spinale pijn omvat.
- <sup>h</sup> Bijwerking die post-marketing is gemeld (zie ook rubriek 4.4)
- <sup>i</sup> Gemeld in klinische onderzoeken en in post-marketing setting.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab is geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. Met de juiste medische behandeling herstelden de immuungerelateerde bijwerkingen in de meeste gevallen. Definitief staken van de behandeling was nodig in een groter deel van de patiënten die nivolumab in combinatie met ipilimumab kregen dan in die nivolumab als monotherapie kregen bij immuungerelateerde colitis (respectievelijk 16% en 0,8%), immuungerelateerde hepatitis (9% en 1%) en immuungerelateerde endocrinopathieën (2,7% en 0,1%). Onder de patiënten die een bijwerking hadden, waren hoge doseringen corticosteroïden nodig (minstens 40 mg prednisonequivalenten) bij een groter deel van de patiënten die het combinatieregime kregen dan bij patiënten die nivolumab als monotherapie kregen voor de behandeling van immuungerelateerde colitis (respectievelijk 46% en 15%), immuungerelateerde hepatitis (46% en 21%), immuungerelateerde endocrinopathieën (respectievelijk 27% en 7%) en immuungerelateerde huidreacties (respectievelijk 7% en 4%). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

#### Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte en longinfiltratie, 4% (87/2578). De meerderheid van deze gevallen was graad 1 of 2 in ernst, gemeld bij respectievelijk 0,8% (21/2578) en 1,7% (44/2578) van de patiënten. Graad 3 en 4 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 0,7% (19/2578) en <0,1% (1/2578) van de patiënten. Graad 5 gevallen werden gemeld bij <0,1% (2/2578) van de patiënten in deze onderzoeken. Mediane tijd tot aanvang was 3,6 maanden (spreiding: 0,2-19,6). Herstel trad op bij 63 patiënten (72,4%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,1<sup>+</sup>-96,7<sup>+</sup>); <sup>+</sup> is een gecensureerde waarneming.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte, 7,8% (33/448). Graad 2, graad 3 en graad 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) en 0,2% (1/448) van de patiënten. Eén van de gevallen van graad 3 pneumonitis werd erger in de loop van 11 dagen met een fatale afloop. Mediane tijd tot aanvang was 2,6 maanden (spreiding: 0,7-12,6). Herstel trad op bij 33 patiënten (94,3%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,3-35,1).

#### Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie voor diarree, colitis of frequente darmbewegingen 13,1% (339/2578). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 8,5% (220/2578) en 3,0% (78/2578) van de patiënten. Graad 3 gevallen werden gemeld bij 1,6% (41/2578) van de patiënten. Er werden geen graad 4 of 5 gevallen gemeld in deze onderzoeken. De mediane tijd tot aanvang was 1,8 maanden (spreiding: 0,0-26,6). Herstel trad op bij 296 patiënten (88,1%) met een mediane tijd tot herstel van 2,1 weken (spreiding: 0,1-124,4<sup>+</sup>).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van diarree of colitis 46,7% (209/448). Graad 2, graad 3 en graad 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) en 0,4% (2/448) van de patiënten. Er werden geen graad 5 gevallen gemeld. Mediane tijd tot aanvang was 1,2 maanden (spreiding: 0,0-22,6). Herstel trad op bij 186 patiënten (89,4%) met een mediane tijd tot herstel van 3,0 weken (spreiding: 0,1-159,4<sup>+</sup>).

#### Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietesten 6,7% (173/2578). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 3,5% (91/2578) en 1,2% (32/2578) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,6% (41/2578) en 0,3% (9/2578) van de patiënten. Er werden geen graad 5 bijwerkingen gemeld in deze onderzoeken. Mediane tijd tot aanvang was 2,1 maanden (spreiding: 0,0-27,6). Herstel trad op bij 132 patiënten (76,7%) met een mediane tijd tot herstel van 5,9 weken (spreiding: 0,1-82,6<sup>+</sup>),

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietest 29,5% (132/448). Graad 2, graad 3 en graad 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) en 1,8% (8/448) van de patiënten. Er werden geen graad 5 gevallen gemeld. Mediane tijd tot aanvang was 1,5 maanden (spreiding 0,0-30,1). Herstel trad op bij 124 patiënten (93,9%) met een mediane tijd tot herstel van 5,1 weken (spreiding: 0,1-106,9).

#### Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornis 2,8% (71/2578). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 1,6% (41/2578) en 0,7% (18/2578) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 0,4% (11/2578) en <0,1% (1/2578) van de patiënten. Tijdens deze onderzoeken werd geen graad 5 nefritis of nierfunctiestoornis gemeld. Mediane tijd tot aanvang was 2,3 maanden (spreiding: 0,0-18,2). Herstel trad op bij 42 patiënten (61,8%) met een mediane tijd tot herstel van 12,1 weken (spreiding: 0,3<sup>+</sup>-79,1<sup>+</sup>).

Bij patiënten die met nivolumab in combinatie met ipilimumab werden behandeld, was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornis 5,1% (23/448). Graad 2, graad 3 en graad 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) en 0,7% (3/448) van de patiënten. Er werden geen graad 5 gevallen gemeld. Mediane tijd tot aanvang was 2,6 maanden (spreiding: 0,5-21,8). Herstel trad op bij 21 patiënten (91,3%) met een mediane tijd tot herstel van 2,1 weken (spreiding: 0,1-125,1<sup>+</sup>).

#### Immuungerelateerde endocrinopathieën

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie, 9,6% (248/2578). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 4,2%

(107/2578) en 5,4% (139/2578) van de patiënten. Graad 3 schildklieraandoeningen werden gemeld bij < 0,1% (2/2578) van de patiënten. Hypofysitis (1 graad 1, 2 graad 2, 5 graad 3 en 1 graad 4), hypopituïtarisme (4 graad 2 en 1 graad 3), bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire adrenocorticale insufficiëntie) (1 graad 1, 9 graad 2 en 5 graad 3), diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1) (3 graad 2 en 1 graad 3), en diabetische ketoacidose (2 graad 3) werden gemeld. Er werden geen gevallen van graad 5 in ernst gemeld in deze onderzoeken. Mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 2,8 maanden (spreiding: 0,3-29,1). Herstel trad op bij 117 patiënten (42,9%). Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 144,1<sup>+</sup> weken.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van schildklieraandoeningen 25,2% (113/448). Graad 2 en graad 3 schildklieraandoeningen werden gemeld bij respectievelijk 14,5% (65/448) en 1,3% (6/448) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypofysitis (waaronder lymfocytair hypofysitis) traden op bij respectievelijk 5,8% (26/448) en 2,0% (9/448) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypopituïtarisme traden op bij respectievelijk 0,4% (2/448) en 0,7% (3/448) van de patiënten. Graad 2, graad 3 en graad 4 bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire adrenocorticale insufficiëntie) traden op bij respectievelijk 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) en 0,2% (1/448) van de patiënten. Graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 diabetes mellitus en graad 4 diabetische ketoacidose werden ieder gemeld bij 0,2% (1/448) van de patiënten. Er werden geen graad 5 endocrinopathieën gemeld. Mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 1,9 maanden (spreiding: 0,0-28,1). Herstel trad op bij 64 patiënten (45,4%). Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 155,4<sup>+</sup> weken.

#### Immuungerelateerde huidreacties

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie was de incidentie van uitslag 26,4% (680/2578). De meerderheid van de gevallen was graad 1 in ernst en werd gemeld bij 20,1% (518/2578) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 5,1% (131/2578) en 1,2% (31/2578) van de patiënten. Er werden geen graad 4 of 5 bijwerkingen gemeld in deze onderzoeken. Mediane tijd tot aanvang was 1,4 maanden (spreiding: 0,0-27,9). Herstel trad op bij 428 patiënten (63,8%) met een mediane tijd tot herstel van 17,1 weken (0,1-150,0<sup>+</sup>).

Bij patiënten die behandeld zijn met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van uitslag 65,0% (291/448). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 20,3% (91/448) en 7,6% (34/448) van de patiënten. Er werden geen graad 4 of 5 gevallen gemeld. Mediane tijd tot aanvang was 0,5 maanden (spreiding: 0,0-19,4). Herstel trad op bij 191 patiënten (65,9%) met een mediane tijd tot herstel van 11,4 weken (spreiding: 0,1-150,1<sup>+</sup>).

Zeldzame gevallen van SJS en TEN zijn gemeld, sommige daarvan met fatale afloop (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Infusiereacties

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 4,7% (121/2578), waaronder 6 gevallen van graad 3 en 2 gevallen van graad 4 in ernst.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was de incidentie van overgevoeligheid/infusiereacties 3,8% (17/448); alle waren graad 1 of 2 in ernst. Graad 2 gevallen werden gemeld bij 2,2% (10/448) van de patiënten. Er werden geen graad 3-5 gevallen gemeld.

#### Complicaties van allogene HSCT bij klassiek Hodgkin lymfoom

Snel optreden van GVHD is gemeld bij gebruik van nivolumab voor en na allogene HSCT (zie rubriek 4.4).

Van de 49 patiënten die werden onderzocht in twee cHL studies en die allogene HSCT hadden ondergaan na staken van de behandeling met nivolumab als monotherapie, werd graad 3 of 4 acute GVHD gemeld bij 13/49 patiënten (26,5%). Hyper-acute GVHD, gedefinieerd als acute GVHD die optreedt binnen 14 dagen na stamcelinfusie, werd gemeld bij drie patiënten (6%). Een febriel syndroom waarvoor steroïden nodig waren, zonder een aantoonbare infectieuze oorzaak, werd bij

zes patiënten (12%) binnen de eerste 6 weken na transplantatie gemeld, waarvan er drie reageerden op steroïden. Hepatische veno-occlusieve ziekte werd gemeld bij één patiënt, die overleed als gevolg van GVHD en multi-orgaanfalen. Negen van de 49 patiënten (18,4%) overleden als gevolg van complicaties van allogene HSCT na nivolumab. Deze 49 patiënten hadden een mediane follow-up vanaf daaropvolgende allogene HSCT van 5,6 maanden (spreiding: 0-19 maanden).

#### Abnormale laboratoriumwaarden

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was het percentage patiënten bij wie een verschuiving optrad van de baseline naar een graad 3 of 4 afwijkend laboratoriumresultaat als volgt: 5,2% voor anemie (alleen graad 3), 1,0% voor trombocytopenie, 1,0% voor leukopenie, 10,0% voor lymfopenie, 1,1% voor neutropenie, 2,1% vertoonde een stijging van alkalische fosfatase, 2,7% vertoonde een stijging van ASAT, 2,2% vertoonde een stijging van ALAT, 1,2% vertoonde een verhoogd totaal bilirubine, 0,9% vertoonde een verhoogd creatinine, 3,8% voor hyperglykemie, 1,0% voor hypoglykemie, 3,5% vertoonde een stijging van amylase, 7,9% vertoonde een stijging van lipase, 6,4% voor hyponatriëmie, 1,8% voor hyperkaliëmie, 1,5% voor hypokaliëmie, 1,2% voor hypercalciëmie, 0,7% voor hypermagnesiëmie, 0,5% voor hypomagnesiëmie, 0,7% voor hypocalciëmie en 0,1% voor hypernatriëmie.

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab, was het deel van de patiënten dat een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had als volgt: 2,8% voor anemie (alle graad 3), 1,2% voor trombocytopenie, 0,5% voor leukopenie, 6,7% voor lymfopenie, 0,7% voor neutropenie, 4,3% voor verhoogde alkaline fosfatase, 12,4% voor verhoogde ASAT, 15,3% voor verhoogde ALAT, 1,2% voor verhoogd totaal bilirubine, 2,4% voor verhoogde creatinine, 5,3% voor hyperglykemie, 8,7% voor verhoogd amylase, 19,5% voor verhoogd lipase, 1,2% voor hypocalciëmie, 0,2% voor zowel hypernatriëmie als hypercalciëmie, 0,5% voor hyperkaliëmie, 0,3% voor hypermagnesiëmie, 4,8% voor hypokaliëmie en 9,5% voor hyponatriëmie.

#### Immunogeniciteit

Van de 2022 patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere twee weken en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel, testten 231 patiënten (11,4%) positief op de aanwezigheid van tijdens behandeling optredende antilichamen tegen het middel en vijftien patiënten (0,7%) testten positief op neutraliserende antilichamen.

Van 394 patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en beoordeeld konden worden op aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen testten 149 patiënten (37,8%) positief op door de behandeling optredende anti-nivolumab antilichamen en 18 patiënten (4,6%) testten positief op neutraliserende antilichamen.

Hoewel de klaring van nivolumab was toegenomen met 24% wanneer er anti-nivolumab-antilichamen aanwezig waren, was er geen bewijs voor een afname in werkzaamheid of gewijzigd toxiciteitsprofiel bij aanwezigheid van nivolumab antilichamen op basis van farmacokinetische en blootstellings-respons-analyses voor zowel monotherapie en de combinatie.

#### Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen ouderen ( $\geq 65$  jaar) en jongere patiënten ( $< 65$  jaar). Gegevens over de NSCLC en SCCHN patiënten van 75 jaar of ouder zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1). Gegevens over cHL patiënten van 65 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1).

#### Lever- of nierfunctiestoornissen

In het onderzoek bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom (CA209057), was het veiligheidsprofiel bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen bij baseline vergelijkbaar met dat in de totale populatie. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de kleine sample size binnen de subgroepen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van overdosering gedaan in de klinische onderzoeken. In het geval van een overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17.

#### Werkingsmechanisme

Nivolumab is een humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (HuMAb), dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor en de interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. De PD-1-receptor is een negatieve regulator voor T-cel-activiteit, waarvan is aangetoond dat deze betrokken is bij de controle van T-cel-immunoresponsen. De liganden PD-L1 en PD-L2, die tot uiting komen in antigeen-presenterende cellen, kunnen door tumoren of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor tot expressie worden gebracht. Hechting van PD-1 aan deze liganden zorgt voor de remming van T-cel-proliferatie en secretie van cytokines. Nivolumab maakt T-cel-responsen mogelijk, waaronder anti-tumorresponsen, door middel van blokkering van PD-1 binding aan - PD-L1 en PD-L2 liganden. In syneneïsche muismodellen leidde het blokkeren van PD-1-activiteit tot verminderde tumorgroei.

Gecombineerde nivolumab (anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA-4) gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom. In muriene syngeneïsche tumormodellen resulteerde duale blokkade van PD-1 en CTLA-4 in synergistische anti-tumor activiteit.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Op basis van modellering van dosis/blootstelling en het verband met werkzaamheid en veiligheid, zijn er geen klinisch significante verschillen gevonden in werkzaamheid en veiligheid tussen een nivolumab dosis van 240 mg iedere 2 weken of 3 mg/kg iedere 2 weken. Daarnaast waren er op basis van deze verbanden geen klinisch significante verschillen tussen een nivolumab dosis van 480 mg iedere 4 weken of 3 mg/kg iedere 2 weken bij gevorderd melanoom en RCC.

#### *Melanoom*

##### Gerandomiseerd fase 3-onderzoek vs. dacarbazine (CA209066)

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek (CA209066). Het onderzoek omvatte volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met bevestigde, niet eerder behandelde BRAF-wildtype melanoom in stadium III of IV en een ECOG performance status van 0 of 1. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, oogmelanoom, actieve hersen- of leptomeningeale metastases werden uitgesloten van het onderzoek.

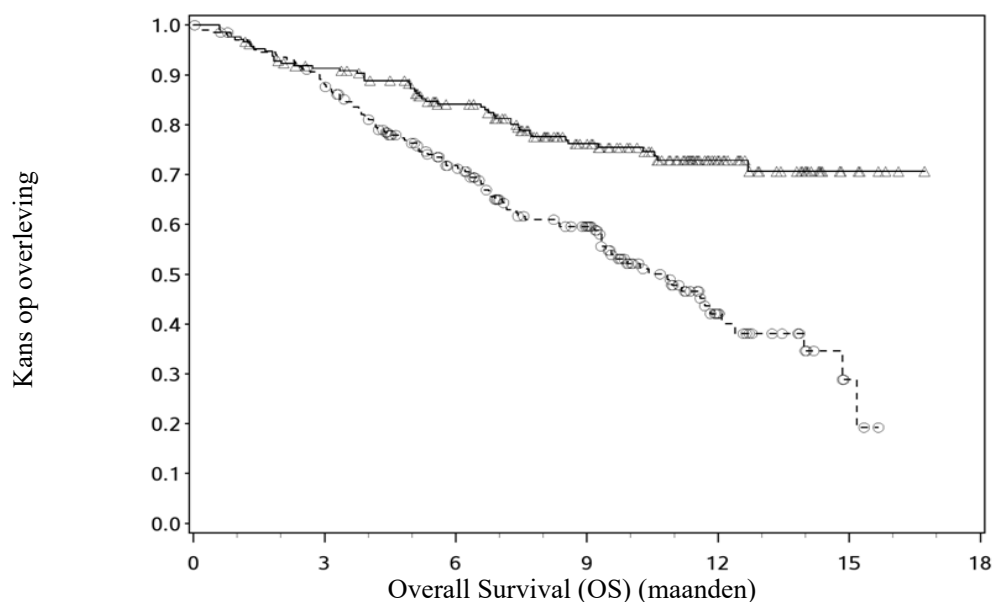
In totaal werden 418 patiënten gerandomiseerd om ofwel nivolumab (n = 210) te ontvangen, intraveneus toegediend gedurende 60 minuten in een dosis van 3 mg/kg iedere 2 weken of dacarbazine

(n = 208) in 1000 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-status en M-stadium van de tumor (M0/M1a/M1b versus M1c). De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of behandeling niet langer werd verdragen. Behandelen na ziekteprogressie was toegestaan voor patiënten die een klinisch voordeel hadden en geen substantiële bijwerkingen hadden op het onderzoeksmiddel, zoals vastgesteld door de onderzoeker. De beoordelingen van de tumoren, volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versie 1.1, vond 9 weken na randomisatie plaats en vervolgens in het eerste jaar om de 6 weken en daarna om de 12 weken. De primaire werkzaamheidseindpuntmaat was OS. Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpuntmaten waren PFS, zoals beoordeeld door de onderzoeker en objectieve responspercentage (ORR).

Kenmerken bij aanvang waren gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 18-87), 59% was man, en 99,5% was blank. De meeste patiënten hadden een ECOG performance score van 0 (64%) of 1 (34%). 61% van de patiënten had ziektestadium M1c bij het starten met het onderzoek. 74% van de patiënten had cutaan melanoom en 11% had mucosaal melanoom; 35% van de patiënten had PD-L1-positief melanoom (≥5% tumorcelmembraanexpressie). Zestien procent van de patiënten had eerdere adjuvante behandeling ontvangen; de meest gebruikte adjuvante behandeling was interferon (9%). Vier procent van de patiënten had een geschiedenis van hersenmetastase en 37% van de patiënten had bij aanvang een LDH-niveau hoger dan ULN bij aanvang in het onderzoek.

De Kaplan-Meier-curven voor OS zijn weergegeven in figuur 1.

**Figuur 1: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209066)**



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

210      185      150      105      45      8      0

Dacarbazine

208      177      123      82      22      3      0

—△— Nivolumab (events: 50/210), mediane en 95%-BI: n/a

- - -○- - - Dacarbazine (events: 96/208), mediane en 95%-BI: 10,84 (9,33, 12,09)

Het waargenomen OS-voordeel kwam overeen met wat was aangetoond in alle subgroepen van patiënten waaronder ECOG performance status bij aanvang, M-stadium, geschiedenis van hersenmetastasen en LDH-niveau bij aanvang. Overlevingsvoordeel werd waargenomen ongeacht of PD-L1-expressie hoger of lager was dan een PD-L1-tumormembraanexpressieafkappunt van 5% of 10%.

De beschikbare gegevens laten zien dat het effect van nivolumab met een dusdanig vertraging optreedt, dat het voordeel van nivolumab vs. chemotherapie 2 tot 3 maanden kan duren.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten (CA209066)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>		<b>dacarbazine (n = 208)</b>
<b>Overall survival</b>			
Events	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Hazard ratio		0,42	
99,79%-BI		(0,25, 0,73)	
95%-BI		(0,30, 0,60)	
p-waarde		< 0,0001	
Mediaan (95%-BI)	Niet bereikt		10,8 (9,33, 12,09)
Aantal (95%-BI)			
Bij 6 maanden	84,1 (78,3, 88,5)		71,8 (64,9, 77,6)
Bij 12 maanden	72,9 (65,5, 78,9)		42,1 (33,0, 50,9)
<b>Progressievrije overleving</b>			
Events	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Hazard ratio		0,43	
95%-BI		(0,34, 0,56)	
p-waarde		< 0,0001	
Mediaan (95%-BI)	5,1 (3,48, 10,81)		2,2 (2,10, 2,40)
Aantal (95%-BI)			
Bij 6 maanden	48,0 (40,8, 54,9)		18,5 (13,1, 24,6)
Bij 12 maanden	41,8 (34,0, 49,3)		NA
<b>Objectieve respons</b>			
(95%-BI)	84 (40,0%) (33,3, 47,0)		29 (13,9%) (9,5, 19,4)
Odds ratio (95%-BI)		4,06 (2,52, 6,54)	
p-waarde		< 0,0001	
Complete respons (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Gedeeltelijke respons (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabiele ziekte (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
<b>Mediane duur van de respons</b>			
Maanden (spreiding)	Niet bereikt (0 <sup>+</sup> - 12,5 <sup>+</sup> )		6,0 (1,1 - 10,0 <sup>+</sup> )
<b>Mediane tijd tot respons</b>			
Maanden (spreiding)	2,1 (1,2 - 7,6)		2,1 (1,8 - 3,6)

“+” is een gecensureerde waarneming.

#### Gerandomiseerd fase 3-onderzoek vs. chemotherapie (CA209037)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209037). Het onderzoek omvatte volwassen patiënten die progressie vertoonden tijdens of na toediening van ipilimumab en indien positief voor BRAF-V600-mutatie ook progressie hadden vertoond tijdens of na behandeling met BRAF-kinaseremmer. Patiënten met actieve auto-immuunziekte, oogmelanoom, actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen of een bekende geschiedenis van eerdere, aan ipilimumab gerelateerde, hooggradige (graad 4 volgens



CTCAE v4.0) bijwerkingen, met uitzondering van herstelde misselijkheid, vermoeidheid, infusiereacties of endocrinopathieën, werden uitgesloten.

In totaal werden 405 patiënten gerandomiseerd en zij kregen ofwel om de 2 weken nivolumab (n = 272) intraveneus toegediend gedurende een periode van 60 minuten in een dosis van 3 mg/kg ofwel chemotherapie (n = 133) die bestond uit de keuze van de onderzoeker voor dacarbazine (1.000 mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken) of carboplatine (AUC 6 om de 3 weken) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> om de 3 weken). Randomisatie werd gestratificeerd op basis van BRAF-en PD-L1-status van de tumor en beste respons op voorafgaande ipilimumab.

De co-primaire werkzaamheidsuitkomstmaten waren bevestigde ORR in de eerste 120 patiënten die behandeld werden met nivolumab, zoals gemeten door een onafhankelijke radiologie-beoordelingscommissie (*independent radiology review committee*, IRRC) met behulp van RECIST versie 1.1, en vergelijking met OS van nivolumab ten opzichte van chemotherapie. Aanvullende uitkomstmaten waren onder meer duur en tijdstip van respons.

De mediane leeftijd was 60 jaar (spreiding: 23-88). 64% van de patiënten was mannelijk en 98% was blank. ECOG performance scores waren 0 voor 61% van de patiënten en 1 voor 39% van de patiënten. De meerderheid (75%) van de patiënten vertoonde ziektestadium M1c op het moment van starten met het onderzoek. 73% van de patiënten had huidmelanoom en 10% had slijmvliesmelanoom. Het aantal eerder ontvangen systemische behandelingen bedroeg 1 voor 27% van de patiënten, 2 voor 51% van de patiënten en > 2 voor 21% van de patiënten. 22% van de patiënten had tumoren die positief getest waren op BRAF-mutatie en 50% van de patiënten had tumoren die gezien werden als PD-L1-positief. 64% van de patiënten had niet eerder klinisch voordeel (CR/PR of SD) vertoond op ipilimumab. De kenmerken bij aanvang waren vergelijkbaar tussen de groepen, met uitzondering van de percentages patiënten die een voorgeschiedenis hadden met hersenmetastase (19% in de nivolumab- en 13% in de chemotherapiegroep) en patiënten met een LDH-niveau hoger dan ULN bij aanvang van het onderzoek (respectievelijk 51% en 35%).

Op het moment van deze uiteindelijke ORR-analyse, werden de resultaten van 120 met nivolumab behandelde patiënten en 47 met chemotherapie behandelde patiënten, die een follow-up hadden gekregen van minimaal 6 maanden, geanalyseerd. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6: Beste overall respons, tijd en duur van de respons (CA209037)**

	nivolumab (n = 120)	chemotherapy (n = 47)
<b>Bevestigde objectieve respons (IRRC)</b> (95%-BI)	38 (31,7%) (23,5, 40,8)	5 (10,6%) (3,5, 23,1)
Complete respons (CR)	4 (3,3%)	0
Gedeeltelijke respons (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabiele ziekte (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Mediane duur van de respons</b> Maanden (spreiding)	Niet bereikt	3,6 (Niet beschikbaar)
<b>Mediane tijd tot respons</b> Maanden (spreiding)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

De beschikbare gegevens laten zien dat het effect van nivolumab met een dusdanige vertraging optreedt, dat het voordeel van nivolumab vs. chemotherapie 2 tot 3 maanden kan duren.

#### Update van de analyse (24-maanden follow-up)

Van alle gerandomiseerde patiënten was de ORR 27,2% (95%-BI: 22,0, 32,9) in de nivolumab-groep en 9,8% (95%-BI: 5,3, 16,1) in de chemotherapie-groep. Mediane responsduur was respectievelijk 31,9 maanden (spreiding: 1,4<sup>+</sup>-31,9) en 12,8 maanden (spreiding: 1,3<sup>+</sup>-13,6<sup>+</sup>). De PFS HR voor

nivolumab vs. chemotherapie was 1,03 (95%-BI: 0,78, 1,36). De ORR en PFS werden beoordeeld met IRRC volgens RECIST versie 1.1.

Er was geen statistisch significant verschil tussen nivolumab en chemotherapie in de definitieve OS-analyse. De primaire OS-analyse was niet aangepast voor opeenvolgende behandelingen waarbij 54 (40,6%) patiënten in de chemotherapie-arm vervolgens een anti-PD1-behandeling kreeg. De OS kan beïnvloed zijn door uitval, een disbalans tussen volgende behandelingen en verschil in baseline-factoren. Er waren meer patiënten in de nivolumab-arm die slechtere prognostische factoren hadden (verhoogde LDH en hersenmetastasen) dan in de chemotherapie-arm.

*Werkzaamheid per BRAF status:* objectieve respons op nivolumab (volgens de definitie van het co-primaire eindpunt) werd waargenomen bij patiënten met melanoom met of zonder positieve BRAF-mutatiestatus. De ORRs in de positieve BRAF-mutatiestatus subgroep waren 17% (95%-BI: 8,4, 29,0) voor nivolumab en 11% (95%-BI: 2,4, 29,2) voor chemotherapie en in de subgroep van patiënten met tumoren van het BRAF-wildtype respectievelijk 30% (95%-BI: 24,0, 36,7) en 9% (95%-BI: 4,6, 16,7) voor nivolumab.

De PFS HRs voor nivolumab vs. chemotherapie waren 1,58 (95%-BI: 0,87, 2,87) voor patiënten met positieve BRAF-mutatiestatus en 0,82 (95%-BI: 0,60, 1,12) voor patiënten met tumoren van het BRAF-wildtype. De OS HRs voor nivolumab vs. chemotherapie waren 1,32 (95%-BI: 0,75, 2,32) voor patiënten met positieve BRAF-mutatiestatus en 0,83 (95%-BI: 0,62, 1,11) voor patiënten met tumoren van het BRAF-wildtype.

*Werkzaamheid per tumor-PD-L1 expressie:* objectieve respons op nivolumab werd waargenomen ongeacht tumor-PD-L1-expressie. De rol van deze biomarker (tumor-PD-L1 expressie) is echter nog niet helemaal duidelijk.

Bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  was de ORR 33,5% voor nivolumab (n=179; 95%-BI: 26,7, 40,9) en 13,5% voor chemotherapie (n=74; 95%-BI: 6,7, 23,5). Bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $< 1\%$  was de ORR per IRRC respectievelijk 13,0% (n=69; 95%-BI: 6,1, 23,3) en 12,0% (n=25; 95%-BI: 2,5, 31,2).

De PFS HRs voor nivolumab vs. chemotherapie waren 0,76 (95%-BI: 0,54, 1,07) bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  en 1,92 (95%-BI: 1,05, 3,5) bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $< 1\%$ .

De OS HRs voor nivolumab vs. chemotherapie waren 0,69 (95%-BI: 0,49, 0,96) bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  en 1,52 (95%-BI: 0,89, 2,57) bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie  $< 1\%$ .

Deze subgroepanalyses moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de kleine subgroepen en het ontbreken van statistisch significant verschil in OS tussen alle gerandomiseerde patiënten.

#### *Open-label fase 1-onderzoek met dosisescalatie (MDX1106-03)*

De veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab werden onderzocht in een open-label, fase 1-onderzoek met dosisescalatie in verschillende tumortypes, waaronder maligne melanoom. Van de 306 eerder behandelde patiënten die aan het onderzoek deelnamen, hadden 107 patiënten melanoom. Zij werden behandeld met nivolumab in een dosering van 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, of 10 mg/kg gedurende maximaal 2 jaar. In deze patiëntenpopulatie, werd objectieve respons gemeld bij 33 patiënten (31%) met een mediane responsduur van 22,9 maanden (95%-BI: 17,0, NR). De mediane PFS was 3,7 maanden (95%-BI: 1,9, 9,3). De mediane OS was 17,3 maanden (95%-BI: 12,5, 37,8) en de geschatte OS-percentages waren 42% (95%-BI: 32, 51) na 3 jaar, 35% (95%-BI: 26, 44) na 4 jaar en 34% (95%-BI: 25, 43) na 5 jaar (minimale follow-up van 45 maanden).

Gerandomiseerde fase 3 studie van nivolumab in combinatie met ipilimumab of nivolumab als monotherapie vs. ipilimumab als monotherapie (CA209067)

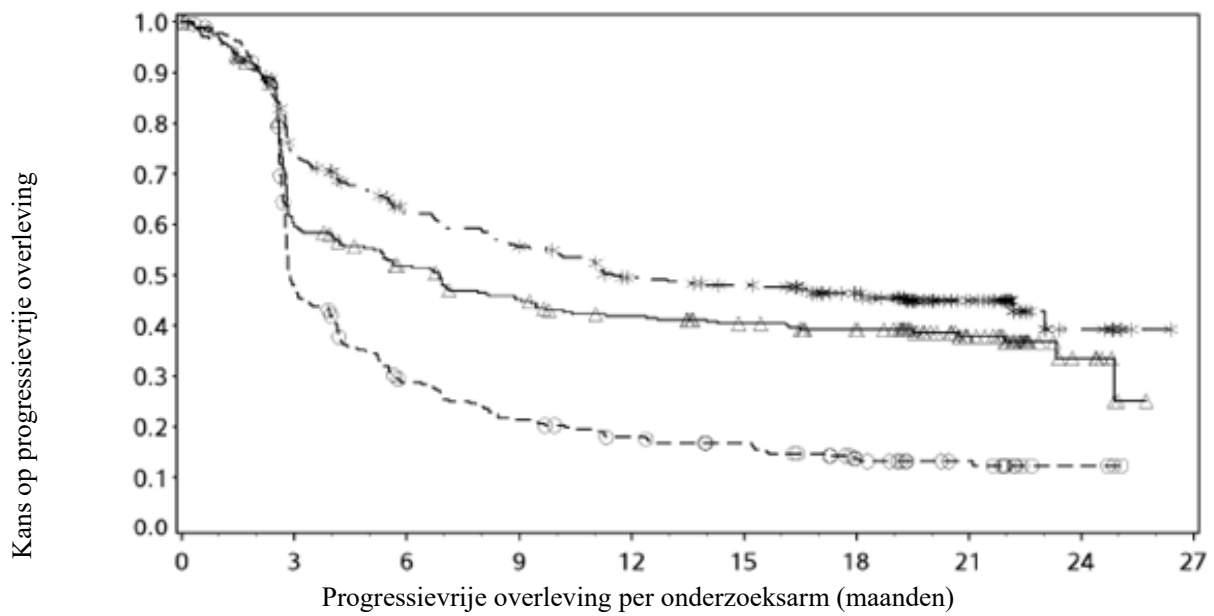
De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab of nivolumab vs. ipilimumab als monotherapie voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek (CA209067). De verschillen tussen de twee nivolumab-bevattende groepen werden beschrijvend beoordeeld. In het onderzoek werden volwassen patiënten geïnccludeerd met bevestigd inoperabel stadium III of stadium IV melanoom. Patiënten moesten een ECOG performance status score van 0 of 1 hebben. Patiënten die geen eerdere systemische anti-kanker behandeling hadden ontvangen voor inoperabel of gemetastaseerd melanoom werden geïnccludeerd. Voorgaande adjuvante of neoadjuvante behandeling was toegestaan als het minstens 6 weken voor randomisatie was afgerond. Patiënten met actieve auto-immuunziekte, oog/uveamelanoom, of actieve hersen- of leptomenigeale metastasen werden uitgesloten van deelname aan de studie.

In totaal werden 945 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab (n = 314), nivolumab als monotherapie (n = 316) of ipilimumab als monotherapie (n = 315). Patiënten in de combinatie-arm kregen intraveneus nivolumab 1 mg/kg gedurende 60 minuten en ipilimumab 3 mg/kg gedurende 90 minuten iedere 3 weken voor de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg als monotherapie iedere 2 weken. Patiënten in de arm met nivolumab als monotherapie kregen nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken. Patiënten in de vergelijkingsarm kregen intraveneus ipilimumab 3 mg/kg en een nivolumab-gematcht placebo iedere 3 weken voor 4 doses gevolgd door placebo iedere 2 weken. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1 expressie ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  tumorcel membraanexpressie), BRAF status en M stadium volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadiëringsstelsel. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer werd verdragen. De beoordelingen van de tumor werden uitgevoerd 12 weken na randomisatie en vervolgens iedere 6 weken gedurende het eerste jaar en vervolgens iedere 12 weken. De co-primaire eindpunten waren progressievrije overleving en OS. ORR en de duur van respons werden ook beoordeeld.

Kenmerken op baseline waren gelijk verdeeld over de drie behandelgroepen. De mediane leeftijd was 61 jaar (spreiding: 18 tot 90 jaar), 65% van de patiënten was man en 97% was blank. ECOG performance status score was 0 (73%) of 1 (27%). De meerderheid van de patiënten had AJCC stadium IV ziekte (93%); 58% had M1c ziekte op het moment van inclusie. Tweeëntwintig procent van de patiënten had voorafgaande adjuvante behandeling ontvangen. Tweeëndertig procent van de patiënten had BRAF mutatie-positief melanoom; 26,5% van de patiënten had PD-L1  $\geq 5\%$  tumorcel membraanexpressie. Vier procent van de patiënten had een geschiedenis van hersenmetastasen en 36% van de patiënten had een LDH niveau groter dan ULN op het moment van inclusie. Onder de patiënten met kwantificeerbare tumor PD-L1 expressie, waren de patiënten gelijk verdeeld over de drie behandelarmen. Tumor PD-L1 expressie werd beoordeeld met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

PFS resultaten (met een minimale follow-upduur van 18 maanden) zijn weergegeven in figuur 2 (alle gerandomiseerde populaties), figuur 3 (op de tumor PD-L1 5% cut-off) en figuur 4 (op de tumor PD-L1 1% cut-off).

**Figuur 2: Progressievrije overleving (CA209067)**



Aantal risicopatiënten  
nivolumab + ipilimumab

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

nivolumab

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

ipilimumab

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 161/314), mediaan en 95%-BI: 11,50 (8,90, 22,18)

PFS percentage na 12 maanden en 95%-BI: 49% (44, 55)

—Δ— Nivolumab (events: 183/316), mediaan en 95%-BI: 6,87 (4,34, 9,46)

PFS percentage na 12 maanden en 95%-BI: 42% (36, 47)

---○--- Ipilimumab (events: 245/315), mediaan en 95%-BI: 2,89 (2,79, 3,42)

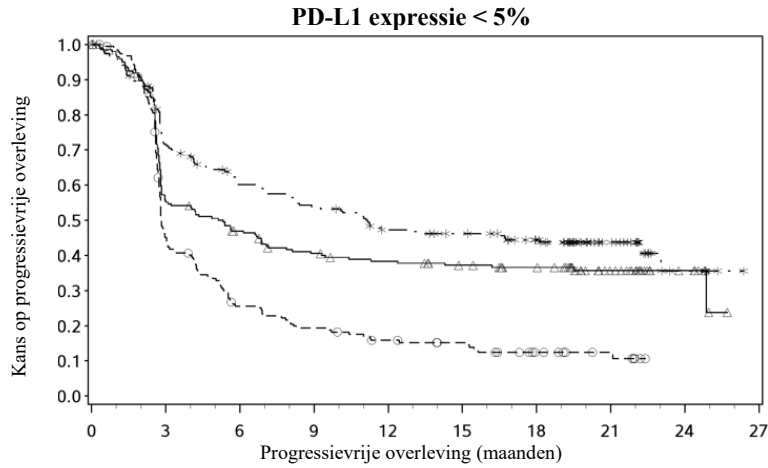
PFS percentage na 12 maanden en 95%-BI: 18% (14, 23)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (primaire analyse) - HR (99,5%-BI): 0,42 (0,32, 0,56); p-waarde: <0,0001

Nivolumab vs. ipilimumab (primaire analyse) - HR (99,5%-BI): 0,55 (0,42, 0,73); p-waarde: < 0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (beschrijvende analyse) - HR (95%-BI): 0,76 (0,62, 0,95)

**Figuur 3: Progressievrije overleving naar PD-L1 expressie: 5% cut-off (CA209067)**



Aantal risicopatiënten

nivolumab + ipilimumab

210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

nivolumab

208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

ipilimumab

202	82	45	34	26	22	12	7	0	0
-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 111/210), mediaan en 95%-BI: 11,10 (7,98, 22,18)

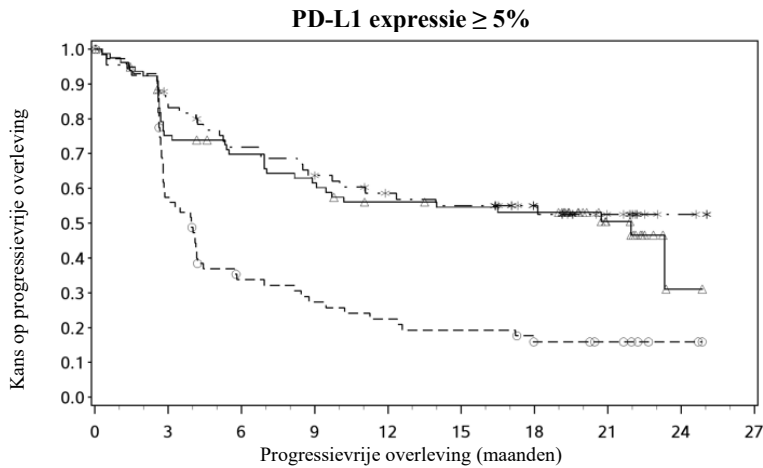
—△— Nivolumab (events: 125/208), mediaan en 95%-BI: 5,32 (2,83, 7,06)

---○--- Ipilimumab (events: 159/202), mediaan en 95%-BI: 2,83 (2,76, 3,09)

Nivolumab+Ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,42 (0,33, 0,54)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,57 (0,45, 0,72)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio: 0,74 (0,58, 0,96)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

75	40	21	17	14	12	8	6	2	0
----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 29/68), mediaan en 95%-BI: n/a (9,72, n/a)

—△— Nivolumab (events: 38/80), mediaan en 95%-BI: 21,95 (8,90, n/a)

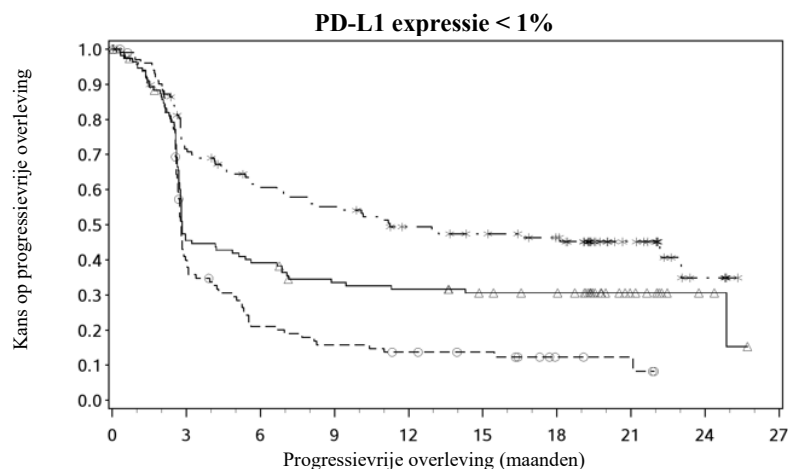
---○--- Ipilimumab (events: 57/75), mediaan en 95%-BI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,35 (0,22, 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,41 (0,27, 0,62)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio: 0,87 (0,54, 1,41)

**Figuur 4: Progressievrije overleving naar PD-L1 expressie: 1% cut-off (CA209067)**



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

113	39	20	15	12	10	4	3	0	0
-----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 63/123), mediaan en 95%-BI: 11,24 (6,93, 23,03)

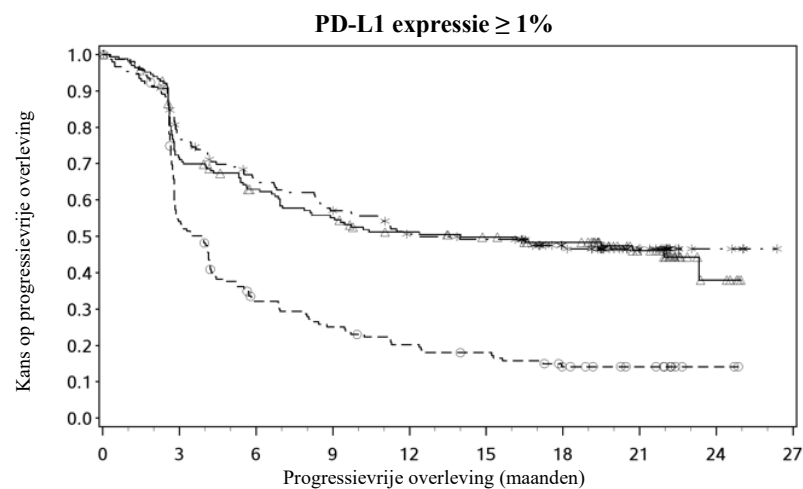
—△— Nivolumab (events: 77/117), mediaan en 95%-BI: 2,83 (2,76, 5,13)

---○--- Ipilimumab (events: 87/113), mediaan en 95%-BI: 2,79 (2,66, 2,96)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,39 (0,28, 0,54)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,65 (0,48, 0,88)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio: 0,60 (0,43, 0,84)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	83	46	36	28	24	16	10	2	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 77/155), mediaan en 95%-BI: 12,35 (8,74, n/a)

—△— Nivolumab (events: 86/171), mediaan en 95%-BI: 14,00 (7,03, n/a)

---○--- Ipilimumab (events: 129/164), mediaan en 95%-BI: 3,91 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,42 (0,31, 0,55)

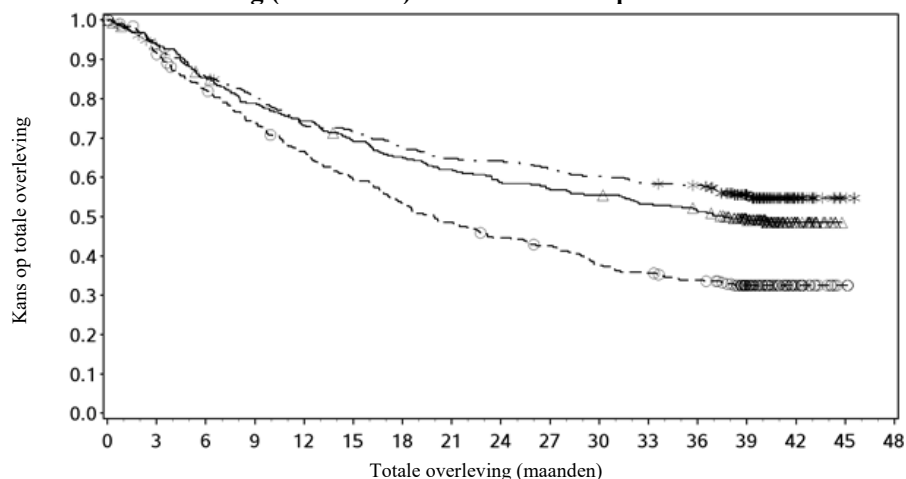
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio: 0,44 (0,34, 0,58)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio: 0,94 (0,69, 1,28)

De definitieve OS-analyse vond plaats toen alle patiënten een minimale follow-up van 28 maanden hadden. OS-resultaten na een additionele analyse die uitgevoerd werd na een minimale follow-up van 36 maanden zijn consistent zijn met de oorspronkelijke analyse. De OS-resultaten van deze follow-up-analyse zijn weergegeven in Figuur 5 (allen gerandomiseerd), Figuur 6 (op de tumor PD-L1 1% cut-off) en Tabel 7 (op de tumor PD-L1 5% cut-off).

De OS-analyse was niet aangepast voor therapieën die opvolgend nog waren ontvangen. Opvolgende systemische therapie werd door 31,8%, 44,3% en 62,2% van de patiënten ontvangen in respectievelijk de combinatie-, nivolumab monotherapie- en ipilimumab-arm. Opvolgende immunotherapie (waaronder anti-PD1-therapie, anti-CTLA-4-antilichaam of andere immunotherapie) werd ontvangen door 14,6%, 29,1% en 44,1% van de patiënten in respectievelijk de combinatie-, nivolumab monotherapie- en ipilimumab-arm.

**Figuur 5 Totale overleving (CA209067) Minimale follow-up van 36 maanden**



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 186 180 177 131 27 3 0

Nivolumab

316 292 265 244 230 213 201 191 181 175 171 163 156 120 28 0 0

Ipilimumab

315 285 253 227 203 181 163 148 135 128 113 107 100 68 20 2 0

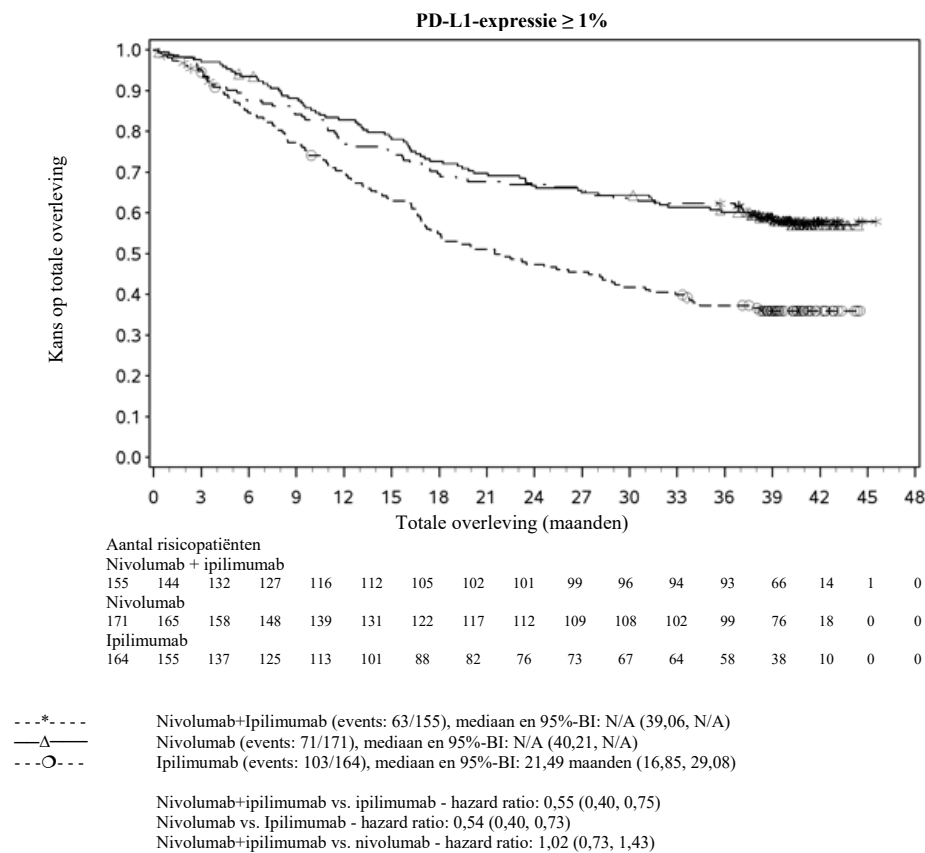
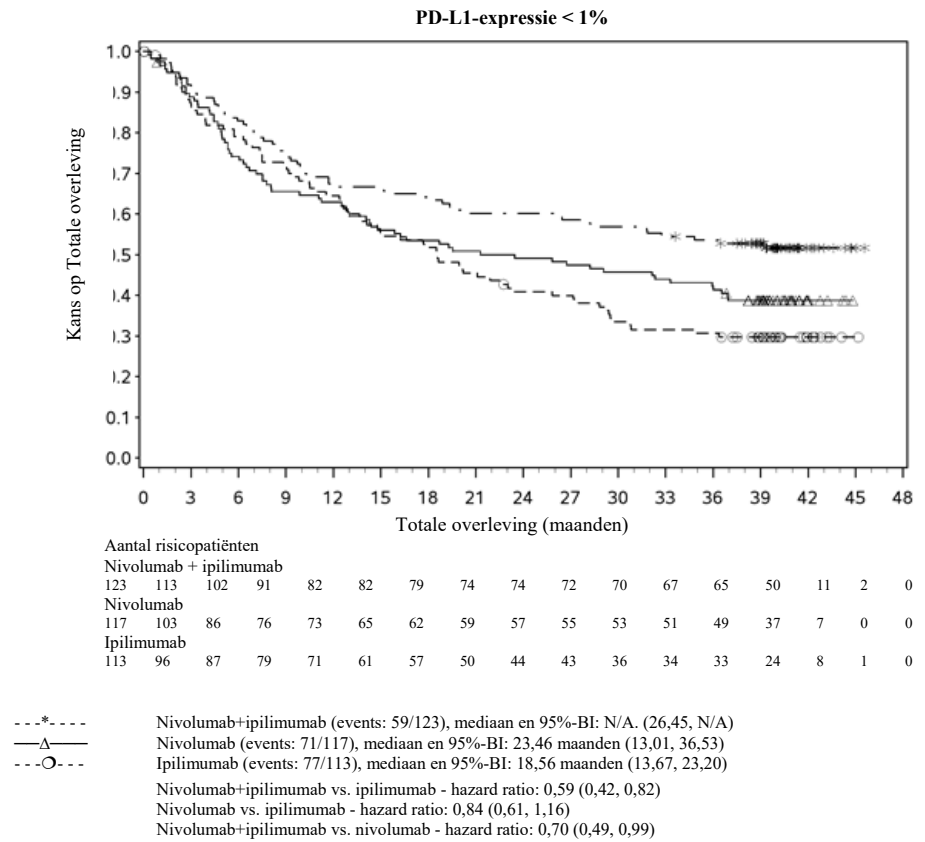
---\*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 139/314), mediaan en 95%-BI: N/A (38,18, N/A)  
 OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 73% (68, 78), 24 maanden: 64% (59, 69) en 36 maanden: 58% (52, 63)  
 —△— Nivolumab (events: 158/316), mediaan en 95%-BI: 37,59 maanden (29,08, N/A)  
 OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 74% (69, 79), 24 maanden: 59% (53, 64) en 36 maanden: 52% (46, 57)  
 ---○--- Ipilimumab (events: 206/315), mediaan en 95%-BI: 19,94 maanden (16,85, 24,61)  
 OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 67% (61, 72), 24 maanden: 45% (39, 50) en 36 maanden: 34% (29, 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (primaire analyse) - HR (95%-BI): 0,55 (0,45, 0,69); p-waarde: <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (primaire analyse) - HR (95%-BI): 0,65 (0,53, 0,80); p-waarde: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (beschrijvende analyse) - HR (95%-BI): 0,85 (0,68, 1,07)

**Figuur 6: Totale overleving per PD-L1-expressie: 1% cut-off (CA209067) - Minimale follow-up van 36 maanden**





**Tabel 7: Samenvatting van totale overleving per PD-L1-expressie: 5% cut-off - CA209067 - minimale follow-up van 36 maanden**

Tumor PD-L1-expressie	n	nivolumab + ipilimumab Mediane OS (95%-BI)	n	ipilimumab Mediane OS (95%-BI)	Hazard Ratio (95%-BI)
<5%	210	NB (32,72, NB)	202	18,40 (13,70, 22,51)	0,56 (0,43, 0,72)
≥5%	68	NB (39,06, NB)	75	28,88 (18,10, NB)	0,59 (0,36, 0,97)
		nivolumab Mediane OS (95%-BI)	ipilimumab Mediane OS (95%-BI)		Hazard Ratio (95%-BI)
<5%	208	35,94 (23,06, NB)	202	18,40 (13,70, 22,51)	0,68 (0,53, 0,87)
≥5%	80	NB (35,75, NB)	75	28,88 (18,10, NB)	0,60 (0,38, 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Mediane OS (95%-BI)	nivolumab Mediane OS (95%-BI)		Hazard Ratio (95%-BI)
<5%	210	NB (32,72, NB)	208	35,94 (23,06, NB)	0,82 (0,62, 1,08)
≥5%	68	NB (39,06, NB)	80	NB (35,75, NB)	0,99 (0,59, 1,67)

NB = niet bereikt

Minimale follow-up voor de analyse van ORR was 28 maanden. Responsen zijn samengevat in tabel 6.

**Tabel 8: Objectieve respons (CA209067)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
<b>Objectieve respons</b>	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95%-BI)	(53,3, 64,4)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,50	3,45	
(99,5%-BI)	(3,81, 11,08)	(2,10, 5,95)	
Complete respons (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Gedeeltelijke respons (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (17%)
Stabiele ziekte (SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
<b>Duur van de respons</b>			
Mediaan (spreiding), maanden	Niet bereikt (0 <sup>+</sup> - 33,3 <sup>+</sup> )	31,1 (0 <sup>+</sup> - 32,3 <sup>+</sup> )	18,2 (0 <sup>+</sup> - 31,5 <sup>+</sup> )
Deel duur ≥12 maanden	64%	70%	53%
Deel duur ≥24 maanden	50%	49%	32%
<b>ORR (95%-BI) per tumor PD-L1-expressie</b>			
< 5%	56% (49,2, 63,0) n=210	42% (35,5, 49,3) n=208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5%	74% (61,4, 83,5) n=68	59% (47,2, 69,6) n=80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	55% (45,2, 63,5) n=123	35% (26,5, 44,4) n=117	19% (11,9, 27,0) n = 113
≥ 1%	65% (57,1, 72,6) n=155	55% (47,2, 62,6) n=171	19% (13,2, 25,7) n = 164

“+” is een gecensureerde waarneming.

Beide nivolumab-bevattende armen lieten een significant PFS- en OS-voordeel en groter ORR zien vergeleken met alleen ipilimumab. De waargenomen PFS resultaten na 18 maanden follow-up en ORR en OS-resultaten na 28 maanden follow-up werden consistent aangetoond in alle subgroepen van patiënten, waaronder baseline ECOG performance status, BRAF status, M stadium, leeftijd, geschiedenis van hersenmetastasen en baseline LDH niveau. Deze waarneming werd gehandhaafd bij de OS-resultaten met een minimale follow-up van 36 maanden.

Van de 128 patiënten die de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab staakten als gevolg van een bijwerking na 18 maanden follow-up, was de mediane PFS 16,7 maanden (95%-BI: 10,2, n/a). Onder de 131 patiënten die de combinatiebehandeling staakten als gevolg van bijwerkingen na 28 maanden follow-up was de ORR 71% (93/131) met 20% (26/131) die een complete respons bereikten en de mediane OS was niet bereikt.

Beide nivolumab bevattende armen lieten grotere objectieve responspercentages zien dan ipilimumab ongeacht PD-L1 expressieniveaus. ORRs waren hoger voor de combinatie van nivolumab en ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie bij alle tumor PD-L1 expressieniveaus (tabel 8) na 28 maanden follow-up, met als beste totale respons de complete respons die verband houdt met een verbeterd overlevingspercentage.

Na 28 maanden follow-up werden mediane duren van respons voor patiënten met tumor PD-L1 expressieniveau  $\geq 5\%$  niet bereikt (spreiding:  $0^+ - 31,6^+$ ) in de combinatie-arm, niet bereikt (spreiding:  $2,8 - 30,6^+$ ) in de nivolumab monotherapie-arm en niet bereikt (spreiding:  $1,4 - 30,6^+$ ) in de ipilimumab-arm. Bij tumor PD-L1 expressie  $< 5\%$ , werden de mediane responsduren niet bereikt (spreiding:  $0^+ - 33,3^+$ ) in de combinatie-arm, niet bereikt (spreiding:  $0^+ - 32,3^+$ ) in de nivolumab monotherapie-arm en 18,2 maanden (spreiding  $0,0^+ - 31,5^+$ ) in de ipilimumab monotherapie-arm.

Er kan geen duidelijke cut-off voor PD-L1 expressie met betrouwbaarheid worden vastgesteld wanneer de relevante eindpunten voor tumorrespons en PFS en OS meegenomen worden. Resultaten uit exploratieve multivariate analyses identificeren patiënt- en tumorkenmerken (ECOG performance status, M stadium, baseline LDH, BRAF mutatiestatus, PD-L1 status en geslacht) die mogelijk zouden kunnen bijdragen aan de overlevingsuitkomst.

*Werkzaamheid per BRAF status:* Na 18 maanden follow-up hadden BRAF[V600] mutatie-positieve en BRAF wild-type patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab een mediane PFS van respectievelijk 15,5 maanden (95%-BI: 8,0, n/a) en 11,3 maanden (95%-BI: 8,3, 22,2), terwijl die in de nivolumab monotherapiegroep een mediane PFS hadden van respectievelijk 5,6 maanden (95%-BI: 2,8, 9,3) en 7,1 maanden (95%-BI: 4,9, 14,3). Na 28 maanden follow-up hadden BRAF[V600] mutatie-positieve en BRAF wild-type patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab in combinatie met ipilimumab een ORR van 67,6% (95%-BI: 57,7, 76,6; n = 102) en 54,7% (95%-BI: 47,8, 61,5; n = 212), terwijl die in de nivolumab monotherapiegroep een ORR hadden van respectievelijk 36,7% (95%-BI: 27,2, 47,1; n = 98) en 48,2% (95%-BI: 41,1, 55,0; n = 218). Na 28 maanden follow-up was de mediane OS niet bereikt in de nivolumab bevattende armen, ongeacht BRAF-status. De HRs voor OS voor nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab monotherapie waren 0,71 (95%-BI: 0,45, 1,13) voor BRAF[V600] mutatie-positieve patiënten en 0,97 (95%-BI: 0,74, 1,28) voor BRAF wild-type patiënten.

#### Gerandomiseerd fase 2-onderzoek van nivolumab in combinatie met ipilimumab (CA209069)

Onderzoek CA209069 was een gerandomiseerd dubbelblind fase 2-onderzoek waarin de combinatie van nivolumab en ipilimumab vergeleken werd met ipilimumab alleen bij 142 patiënten met gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom met vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoek CA209067 en de primaire analyse bij patiënten met BRAF wild-type melanoom (77% van de patiënten). De door de onderzoeker beoordeelde ORR was 61% (95%-BI: 48,9, 72,4) in de combinatie-arm (n = 72) versus 11% (95%-BI: 3,0, 25,4) voor de ipilimumab-arm (n = 37). De geschatte 2- en 3-jaars OS-percentages waren respectievelijk 68% (95% CI: 56, 78) en 61% (95%-BI: 49, 71) voor de combinatie (n=73) en respectievelijk 53% (95%-BI: 36, 68) en 44% (95%-BI: 28, 60) voor ipilimumab (n = 37).

## *Niet-kleincellige longkanker*

### NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom

#### *Gerandomiseerd fase 3-onderzoek vs. docetaxel (CA209017)*

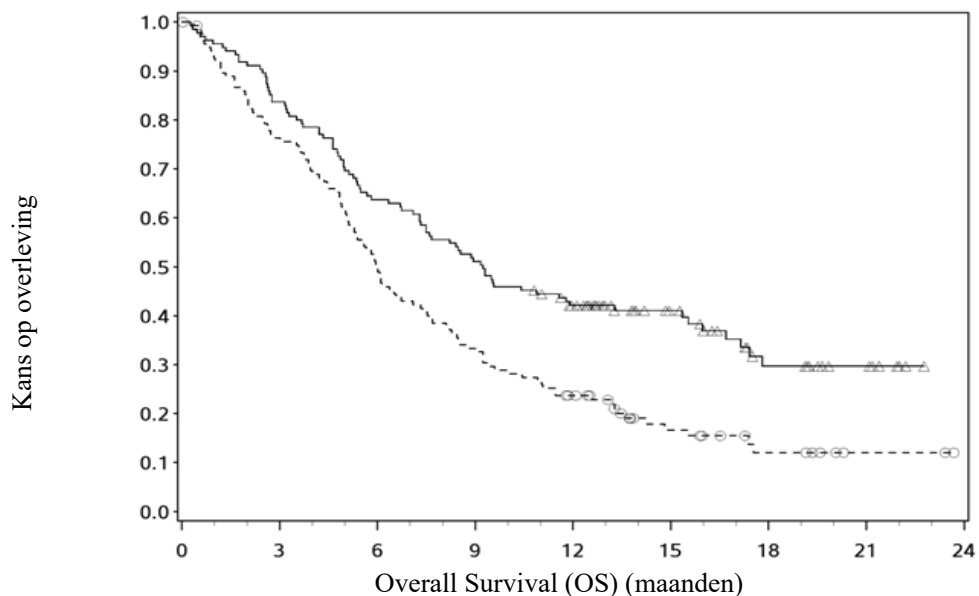
De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg als enkel middel voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209017). Het onderzoek omvatte patiënten (18 jaar of ouder) met ziekteprogressie tijdens of na één eerdere behandeling met platinumhoudende combinatiechemotherapie en een (ECOG) performance status score van 0 of 1. Patiënten werden geïnccludeerd ongeacht hun tumor PD-L1-status. Patiënten met actieve auto-immuunaandoening, symptomatische interstitiële longziekte of actieve hersenmetastasen werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking indien zij minstens 2 weken voor opname in het onderzoek neurologisch gezien weer op baselineniveau waren, en ofwel geen corticosteroiden meer kregen, of op een stabiele of afnemende dosis van <10 mg per dag prednisonequivalenten zaten.

In totaal werden 272 patiënten gerandomiseerd om ofwel nivolumab in een dosis van 3 mg/kg (n = 135) te ontvangen, intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken of docetaxel (n = 137) 75 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of behandeling niet langer werd verdragen. De beoordelingen van de tumoren, volgens RECIST, versie 1.1, vond 9 weken na randomisatie plaats en vervolgens om de 6 weken. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren ORR, zoals beoordeeld door de onderzoeker en PFS. Daarnaast werden verbeteringen van symptomen en totale gezondheidsstatus beoordeeld waarbij gebruik gemaakt werd van respectievelijk de Lung Cancer Symptom Score (LCSS) index voor gemiddelde symptoomlast en de EQ-5D visueel analoge schaal (EQ-VAS).

De baselinenkenmerken waren bij aanvang gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 39-85), met 44% ≥65 jaar en 11% ≥75 jaar. De meerderheid van de patiënten was blank (93%) en man (76%). 31% had progressieve ziekte gemeld als beste respons op het meest recente voorafgaande behandelregime en 45% kreeg nivolumab binnen 3 maanden na afronden van hun meest recente voorafgaande behandelregime. ECOG performance status score bij baseline was 0 (24%) of 1 (76%).

De Kaplan-Meier-curven voor OS zijn weergegeven in figuur 7.

**Figuur 7: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209017)**



Aantal risicopatiënten

Nivolumab 3 mg/kg

135      113      86      69      52      31      15      7      0

Docetaxel

137      103      68      45      30      14      7      2      0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events: 86/135), mediaan en 95%-BI 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Docetaxel (events: 113/137), mediaan en 95%-BI 6,01 (5,13, 7,33)

Het waargenomen OS-voordeel werd consequent in alle subgroepen van patiënten aangetoond. Overlevingsvoordeel werd waargenomen ongeacht of patiënten tumoren hadden die beschouwd werden als PD-L1-negatief of PD-L1-positief (tumormembraanexpressieafkappunt van 1%, 5% of 10%). De rol van deze biomarker (tumor PD-L1-expressie) is echter nog niet helemaal duidelijk. Met een minimale follow-up van 24,2 maanden bleef het OS-voordeel consistent aangetoond in alle subgroepen.

In onderzoek CA209017 was een beperkt aantal patiënten  $\geq 75$  jaar opgenomen (11 in de nivolumabgroep en 18 in de docetaxelgroep). Nivolumab liet numeriek minder effect zien op de OS (HR 1,85; 95%-BI: 0,76, 4,51), PFS (HR= 1,76; 95%-BI: 0,77, 4,05) en ORR (9,1% vs. 16,7%). Door de kleine steekproefgrootte kunnen er op basis van deze gegevens geen definitieve conclusies getrokken worden.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 9.

**Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Primaire analyse</b>		
Minimale follow-up: 10,6 maanden		
<b>Totale overleving</b>		
Events	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio		0,59
96,85%-BI		(0,43, 0,81)
p-waarde		0,0002
Mediaan (95%-BI) maanden	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Aantal (95%-BI) bij 12 maanden	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
<b>Bevestigde objectieve respons</b>	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95%-BI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Odds ratio (95%-BI)		2,64 (1,27, 5,49)
p-waarde		0,0083
Complete respons (CR)	1 (0,7%)	0
Gedeeltelijke respons (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabiele ziekte (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	Niet bereikt (2,9 - 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Mediane tijd tot respons</b>		
Maanden (spreiding)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Events	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Hazard ratio		0,62
95%-BI		(0,47, 0,81)
p-waarde		< 0,0004
Mediaan (95%-BI) (maanden)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Aantal (95%-BI) bij 12 maanden	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
<b>Update van de analyse</b>		
Minimale follow-up: 24,2 maanden		
<b>Totale overleving<sup>a</sup></b>		
Events	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62
95%-BI		(0,47; 0,80)
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
<b>Bevestigde objectieve respons</b>	20,0%	8,8%
(95%-BI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	25,2 (2,9 - 30,4)	8,4 (1,4 <sup>+</sup> - 18,0 <sup>+</sup> )
<b>Progressievrije overleving</b>		
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	15,6 (9,7; 22,7)	Alle patiënten vertoonden progressie, waren gecensureerd, of niet meer te volgen voor follow-up

<sup>a</sup> Zes patiënten (4%) die waren gerandomiseerd op docetaxel zijn op enig moment overgezet naar nivolumab.

“+” Is een gecensureerde waarneming.

Het percentage voor verbetering van ziektegerelateerde symptomen, zoals gemeten door middel van LCSS, kwam overeen tussen de nivolumabgroep (18,5%) en de docetaxelgroep (21,2%). De gemiddelde EQ-VAS steeg in de tijd voor beide behandelgroepen, waarbij het een betere totale gezondheidsstatus aantoonde voor patiënten die onder behandeling bleven.

#### Fase 2-onderzoek met 1 groep (CA209063)

Onderzoek CA209063 was een eenarmig, open-label-onderzoek uitgevoerd onder 117 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom, na twee of meer behandelingen; verder werden dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek CA209017 toegepast. Nivolumab 3 mg/kg gaf een ORR van 14,5% (95%-BI: 8,7-22,2%), een mediane OS van 8,21 maanden (95%-BI: 6,05-10,9 maanden), en een mediane PFS van 1,87 maanden (95%-BI 1,77-3,15 maanden). De PFS werd gemeten met behulp van RECIST, versie 1.1. Het geschatte percentage voor 1-jaars-overleving was 41%.

#### NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom

##### Gerandomiseerde fase 3-studie vs. docetaxel (CA209057)

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg als een enkelvoudig middel voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom, werden onderzocht in een gerandomiseerd, open-label fase 3 onderzoek (CA209057). Aan het onderzoek namen patiënten (18 jaar en ouder) deel die ziekteprogressie hadden tijdens of na één eerdere behandeling met een platinumhoudende combinatiechemotherapie waaronder een eventuele onderhoudsbehandeling en die een ECOG performance status score van 0 of 1 hadden. Een additionele behandeling met een TKI was toegestaan voor patiënten met een bekende EGFR mutatie of ALK translocatie. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht hun tumor PD-L1 status. Patiënten met actieve auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte of actieve hersenmetastasen werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking indien zij minstens 2 weken voor inclusie, neurologisch gezien terug op baseline waren en ofwel niet meer behandeld werden met corticosteroiden of op een stabiele of afnemende dagelijkse dosis van <10 mg prednisonequivalenten zaten.

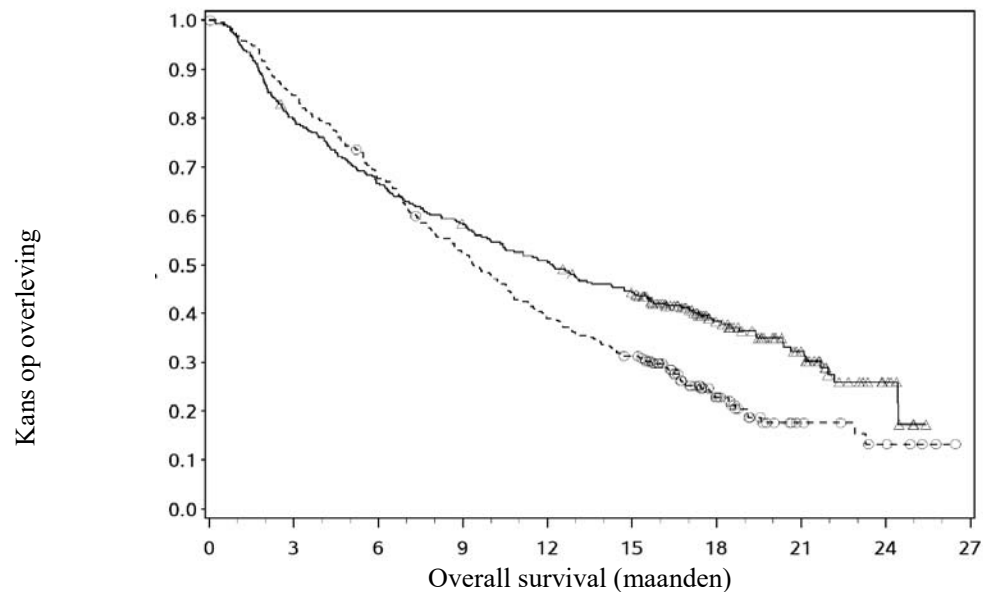
In totaal werden 582 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken (n = 292) of docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iedere 3 weken (n = 290). Behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of totdat de behandeling niet langer werd verdragen. Beoordelingen van de tumoren werden uitgevoerd volgens RECIST versie 1.1. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren ORR, zoals beoordeeld door de onderzoeker en PFS. Additionele vooraf gespecificeerde subgroepanalyses werden uitgevoerd om de bruikbaarheid van de tumor PD-L1 expressie te beoordelen bij de vooraf gespecificeerde niveaus van 1%, 5% en 10%. Beoordeling volgens discrete PD-L1 expressie-intervallen werden niet meegenomen in de vooraf gespecificeerde analyses door de kleine sample sizes binnen de intervallen.

Er werden vóór randomisatie systematisch tumorweefsels voorafgaand aan de studie verzameld om de vooraf geplande werkzaamheidsanalyses uit te voeren aan de hand van tumor PD-L1 expressie. Tumor PD-L1 expressie werd bepaald met de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test.

De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 21 tot 85) van wie 35% ≥65 jaar en 7% ≥75 jaar. De meerderheid van de patiënten was blank (92%) en man (55%). ECOG performance status bij baseline was 0 (31%) of 1 (69%). Negenenzeventig procent van de patiënten was een vroegere/huidige roker.

De Kaplan-Meier-curven voor OS zijn weergegeven in figuur 8.

**Figuur 8: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209057)**



Aantal risicopatiënten										
Nivolumab 3 mg/kg										
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0	
Docetaxel										
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0	

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events: 190/292), mediaan en 95%-BI: 12,19 (9,66, 14,98)  
 ---○--- Docetaxel (events: 223/290), mediaan en 95%-BI: 9,36 (8,05, 10,68)

De studie toonde een statistisch significante verbetering in OS aan voor patiënten die gerandomiseerd werden naar nivolumab, vergeleken met docetaxel bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse toen er 413 events waren waargenomen (93% van het geplande aantal events voor de eindanalyse). Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten (CA209057)**

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Vooraf gespecificeerde interimanalyse</b>		
Minimale follow-up: 13,2 maanden		
<b>Totale overleving</b>		
Events	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95,92%-BI)		0,73 (0,59, 0,89)
p-waarde <sup>b</sup>		0,0015
Mediaan (95%-BI) maanden	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Aantal (95%-BI) na 12 maanden	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
<b>Bevestigde objectieve respons</b>		
(95%-BI)	56 (19,2%) (14,8, 24,2)	36 (12,4%) (8,8, 16,8)
Odds ratio (95%-BI)		1,68 (1,07, 2,64)
p-waarde		0,0246
Complete respons (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Gedeeltelijke respons (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabiele ziekte (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	17,15 (1,8 - 22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (1,2 <sup>+</sup> - 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Mediane tijd tot respons</b>		
Maanden (spreiding)	2,10 (1,2 - 8,6)	2,61 (1,4 - 6,3)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Events	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio 95%-BI		0,92 (0,77, 1,11)
p-waarde		0,3932
Mediaan (95%-BI) (maanden)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Aantal (95%-BI) na 12 maanden	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
<b>Update van de analyse</b>		
Minimale follow-up: 24,2 maanden		
<b>Totale overleving<sup>c</sup></b>		
Events	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95%-BI)	0,75 (0,63, 0,91)	
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
<b>Bevestigde objectieve respons</b>		
(95%-BI)	19,2% (14,8, 24,2)	12,4% (8,8, 16,8)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	17,2 (1,8 - 33,7 <sup>+</sup> )	5,6 (1,2 <sup>+</sup> - 16,8)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

<sup>a</sup> Verkregen met een gestratificeerd proportioneel hazard model.



- <sup>b</sup> P-waarde verkregen met een a log-rank test gestratificeerd op eerdere onderhoudstherapie en behandellijn; het overeenkomende O'Brien-Fleming werkzaamheidsgrens significantieniveau is 0,0408.
- <sup>c</sup> Zestien patiënten (6%) die waren gerandomiseerd naar docetaxel werden op enig moment overgezet op nivolumab
- “+” Is een gecensureerde waarneming.

Kwantificeerbare tumor PD-L1 expressie werd gemeten bij 79% van de patiënten in de nivolumab-groep en 77% van de patiënten in de docetaxelgroep. Tumor PD-L1 expressieniveaus waren gelijk verdeeld over de twee behandelarmen (nivolumab vs. docetaxel) bij iedere van de vooraf gedefinieerde tumor PD-L1 expressieniveaus van  $\geq 1\%$  (53% vs. 55%),  $\geq 5\%$  (41% vs. 38%), of  $\geq 10\%$  (37% vs. 35%).

Patiënten met een tumor PD-L1 expressie van alle vooraf gespecificeerde expressieniveaus in de nivolumab-groep lieten een hogere waarschijnlijkheid zien voor verbeterde overleving vergeleken met docetaxel, terwijl overleving vergelijkbaar was met docetaxel bij patiënten met lage of geen tumor PD-L1 expressie. Voor wat betreft ORR werd hogere PD-L1 expressie geassocieerd met hogere ORR. Vergelijkbaar met de totale populatie, was de mediane duur van respons toegenomen met nivolumab vs. docetaxel voor patiënten met geen PD-L1 expressie (18,3 maanden vs. 5,6 maanden) en voor patiënten met PD-L1 expressie (16,0 maanden vs. 5,6 maanden).

Tabel 11 geeft een samenvatting van de resultaten van ORR en OS volgens tumor PD-L1 expressie.

**Tabel 11: ORR en OS volgens tumor PD-L1 expressie (CA209057)**

PD-L1 expressie	nivolumab	docetaxel	
<b>ORR volgens tumor PD-L1 expressie</b>			
Minimale follow-up: 13,2 maanden			
			<b>Odds ratio (95%-BI)</b>
< 1%	10/108 (9,3%) 95%-BI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) 95%-BI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
$\geq 1\%$	38/123 (30,9%) 95%-BI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) 95%-BI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
$\geq 1\%$ tot < 10% <sup>a</sup>	6/37 (16,2%) 95%-BI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) 95%-BI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
$\geq 10\%$ tot < 50% <sup>a</sup>	5/20 (25,0%) 95%-BI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) 95%-BI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
$\geq 50\%$ <sup>a</sup>	27/66 (40,9%) 95%-BI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) 95%-BI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
<b>OS volgens tumor PD-L1 expressie</b>			
Minimale follow-up: 13,2 maanden			
	<b>Aantal events (aantal patiënten)</b>		<b>Niet-gestratificeerd Hazard Ratio (95%-BI)</b>
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
$\geq 1\%$	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
$\geq 1\%$ tot < 10% <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
$\geq 10\%$ tot < 50% <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
$\geq 50\%$ <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
<b>Update van de analyse</b>			
Minimale follow-up: 24,2 maanden			

< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Post-hoc analyse; resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd omdat de aantallen binnen de subgroepen klein zijn en, op moment van de analyse, de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test nog niet analytisch gevalideerd was bij de 10% of 50% expressieniveaus.

Een groter deel van de patiënten in de nivolumab-arm is in de eerste 3 maanden overleden (59/292, 20,2%) vergeleken met de docetaxel-arm (44/290, 15,2%). Resultaten van een post-hoc exploratieve multivariate analyse lieten zien dat de patiënten die werden behandeld met nivolumab en die slechtere prognostische kenmerken hadden en/of agressieve ziekte, i.c.m. lagere (bijv. < 50%) of geen tumor PD-L1 expressie, mogelijk een hoger risico hebben op overlijden in de eerste 3 maanden.

In subgroepanalyses werd geen voordeel in overleving aangetoond vergeleken met docetaxel bij patiënten die nooit hadden gerookt of bij wie de tumoren EGFR-activerende mutaties hadden; echter door het kleine aantal patiënten kunnen er op basis van deze gegevens geen definitieve conclusies worden getrokken.

### *Niercelcarcinoom*

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als enkelvoudig middel voor de behandeling van gevorderde RCC met een heldercellige component werd beoordeeld in een fase 3, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209025). In de studie werden patiënten geïncludeerd (18 jaar en ouder) met ziekteprogressie tijdens of na 1 of 2 voorgaande anti-angiogenese behandelregimes en niet meer dan in totaal 3 voorgaande systemische behandelregimes. Patiënten moesten een Karnofsky Performance Score (KPS) van ≥ 70% hebben. In deze studie werden patiënten geïncludeerd ongeacht tumor PD-L1 status. Patiënten met een geschiedenis van of gelijktijdige hersenmetastasen, voorgaande behandeling met een mTOR (mammalian target of rapamycin)-remmer, actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waar systemische immunosuppressie voor nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de studie.

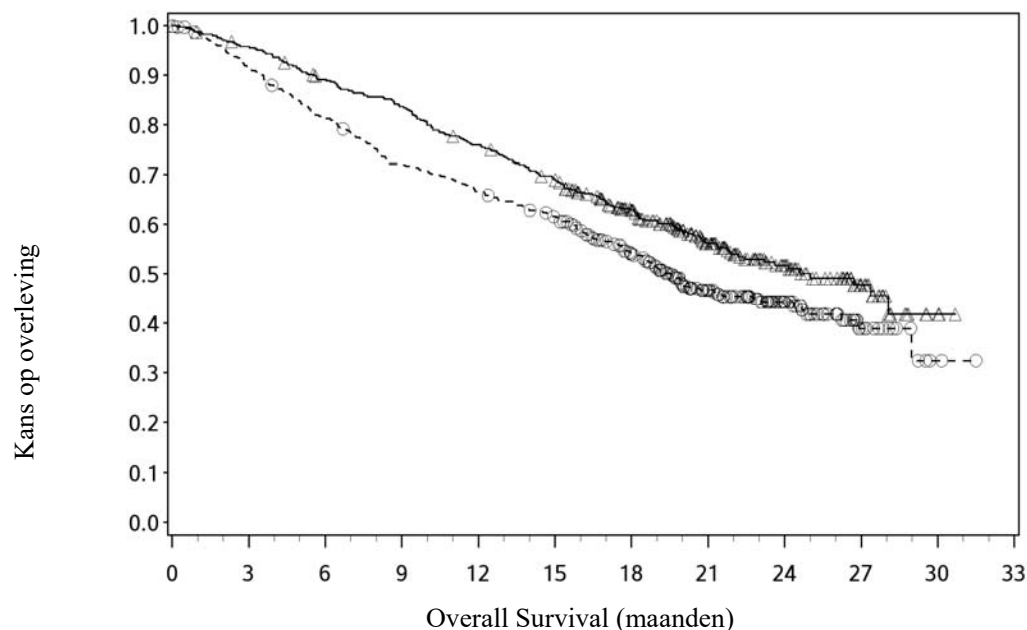
In totaal werden 821 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 410) iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 60 minuten, of everolimus (n = 411) 10 mg per dag, oraal toegediend. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer werd verdragen. De eerste beoordelingen van de tumoren werden uitgevoerd 8 weken na de randomisatie en daarna iedere 8 weken gedurende het eerste jaar en daarna iedere 12 weken tot ziekteprogressie of staken van de behandeling, welke van de twee later optrad. Beoordeling van de tumoren werd voortgezet na staken van de behandeling bij patiënten die de behandeling staakten om andere redenen dan ziekteprogressie. Behandeling na initiële door de onderzoeker beoordeelde progressie, volgens RECIST, versie 1.1, was toegestaan als de patiënt klinisch voordeel had en de onderzoeksmedicatie, volgens de onderzoeker, verdroeg. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was OS. Secundaire beoordelingen voor werkzaamheid waren ORR, zoals door de onderzoeker beoordeeld, en PFS.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over beide groepen. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 18-88), van wie 40% ≥ 65 jaar en 9% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (75%) en blank (88%). Alle risicogroepen volgens Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) waren vertegenwoordigd en 34% en 66% van de patiënten had een KPS bij aanvang van respectievelijk 70 tot 80% en 90 tot 100%. De meerderheid van de patiënten (72%) werd behandeld met één voorgaande anti-angiogenetische behandeling. De mediane duur van eerste diagnose tot aan randomisatie was 2,6 jaar in zowel de nivolumab- als everolimusgroep. De mediane duur van de behandeling was 5,5 maanden (spreiding: 0-29,6<sup>+</sup> maanden) in de met nivolumab behandelde patiënten en 3,7 maanden (spreiding: 6 dagen-25,7<sup>+</sup> maanden) in de met everolimus behandelde patiënten.

De behandeling met nivolumab werd na progressie gecontinueerd bij 44% van de patiënten.

De Kaplan-Meier-curven voor OS zijn weergegeven in figuur 9.

**Figuur 9: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209025)**



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events: 183/410), mediaan en 95%-BI: 25,00 (21,75, n/a.)

--○-- Everolimus 10 mg (events: 215/411), mediaan en 95%-BI: 19,55 (17,64, 23,06)

Het onderzoek toonde aan dat er een statistisch significante verbetering in OS was voor patiënten die werden gerandomiseerd naar nivolumab vergeleken met everolimus bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse toen er 398 events werden waargenomen (70% van het geplande aantal events in de eindanalyse) (tabel 12 en figuur 9). OS voordeel werd gezien ongeacht tumor PD-L1 expressieniveau. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 12.

**Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten (CA209025)**

	<b>nivolumab (n = 410)</b>	<b>everolimus (n = 411)</b>
<b>Overall survival</b>		
Events	183 (45%)	215 (52%)
Hazard ratio		0,73
98,52%-BI		(0,57, 0,93)
p-waarde		0,0018
Mediaan (95%-BI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Percentage (95%-BI)		
Na 6 maanden	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Na 12 maanden	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
<b>Objectieve respons</b>	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95%-BI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Odds ratio (95%-BI)		5,98 (3,68, 9,72)
p-waarde		< 0,0001
Complete respons (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Gedeeltelijke respons (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Stabiele ziekte (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	11,99 (0,0-27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (0,0 <sup>+</sup> -22,2 <sup>+</sup> )
<b>Mediane tijd tot respons</b>		
Maanden (spreiding)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Events	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Hazard ratio		0,88
95%-BI		(0,75, 1,03)
p-waarde		0,1135
Mediaan (95%-BI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

“+” is een gecensureerde waarneming.

NE = non-estimable, niet te schatten

De mediane tijd tot aanvang van objectieve respons was 3,5 maand (spreiding: 1,4-24,8 maanden) na de start van de behandeling met nivolumab. Negenenveertig (47,6%) van de responders had een aanhoudende respons met een duur die varieerde van 0,0-27,6<sup>+</sup> maanden.

Overall survival zou samen kunnen gaan met een verbetering in de tijd in ziektegerelateerde symptomen en niet-ziektespecifieke kwaliteit van leven (QoL, quality of life) zoals beoordeeld met behulp van geldige en betrouwbare schalen van de FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) en de EuroQoL EQ-5D. Blijkbaar betekenisvolle verbetering van de symptomen (MID = 2 punten verandering in de FKSI-DRS score;  $p < 0,001$ ) en de tijd tot verbetering (HR = 1,66 (1,33, 2,08),  $p < 0,001$ ) waren significant beter voor de patiënten in de nivolumab-arm. Terwijl beide armen van het onderzoek actieve behandeling kregen, dient de QoL data geïnterpreteerd te worden in de context van een open-label studieopzet en daarom met voorzichtigheid.

### *Klassiek Hodgkin Lymfoom*

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als enkelvoudige middel voor de behandeling van recidiverend of refractair cHL na ASCT werd onderzocht in twee multicenter, open-label onderzoeken met één arm (CA209205 en CA209039).

CA209205 is een lopend fase 2 open-label multi-cohort onderzoek met één arm van nivolumab bij cHL. Aan het onderzoek namen 243 patiënten deel die ASCT hadden gehad; aan cohort A namen 63 (26%) patiënten deel die niet eerder brentuximab vedotin hadden gekregen; aan cohort B namen 80 (33%) patiënten deel die brentuximab vedotin hadden gekregen na ASCT falen en aan cohort C namen 100 (41%) patiënten deel die brentuximab vedotin hadden gekregen voor en/of na ASCT waarvan er 33 (14%) patiënten brentuximab vedotin alleen voor ASCT hadden gekregen. Alle patiënten kregen nivolumab 3 mg/kg als monotherapie, intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken. De eerste beoordelingen van tumoren werden 9 weken na start van de behandeling uitgevoerd en liepen daarna door tot ziekteprogressie of staken van de behandeling. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was ORR zoals bepaald met een IRRC. Andere meetpunten voor werkzaamheid waren o.a. duur van de respons, PFS en OS.

CA209039 is een fase 1b open-label multicenter, dosisescalatie en multidoses onderzoek van nivolumab bij recidiverende/refractaire hematologische maligniteiten, bij 23 patiënten met cHL die behandeld werden met nivolumab 3 mg/kg als monotherapie. Hiervan waren 15 patiënten al behandeld met brentuximab vedotin als een salvage therapie na ASCT, net als in Cohort B van onderzoek CA209205. De eerste beoordelingen van de tumor werden 4 weken na start van de behandeling uitgevoerd en liepen daarna door tot ziekteprogressie of staken van de behandeling. Beoordelingen van werkzaamheid waren o.a. ORR, retrospectief beoordeeld met behulp van een IRRC en duur van de respons.

Gegevens afkomstig van de 80 patiënten van CA209205 Cohort B en van de 15 patiënten van CA209039 die eerder behandeld waren met brentuximab vedotin na ASCT werden geïntegreerd. Aanvullende gegevens van 100 patiënten van CA209205 cohort C die brentuximab voor en/of na ASCT hadden gekregen zijn hier ook weergegeven. Kenmerken bij baseline waren gelijk in beide onderzoeken en cohorten (zie tabel 13 hieronder).

**Tabel 13: Baseline patiëntenkenmerken in CA209205 Cohort B, Cohort C en CA209039**

	CA209205 Cohort B en CA209039 (n = 95)	CA209205 Cohort B <sup>a</sup> (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Cohort C <sup>b</sup> (n = 100)
Mediane leeftijd, jaren (spreiding)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	
Geslacht	61 (64%)M / 34 (36%)V	51 (64%)M / 29 (36%)V	10 (67%)M / 5 (33%)V	32,0 (19-69)
ECOG status				56 (56%) M 44 (44%) F
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 voorgaande lijnen van systemische therapie	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	50 (50%)
Eerdere radiotherapie	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	30 (30%)
Eerdere ASCT				69 (69%)
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	100 (100%)
Jaren tussen meest recente transplantatie en eerste dosis van studiebehandeling, mediaan (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	0 (0%)
				1,7 (0,2-17,0)

<sup>a</sup> 18/80 (22%) van de patiënten in CA209205 Cohort B hadden B-symptomen bij baseline.

<sup>b</sup> 25/100 (25%) van de patiënten in CA209205 Cohort C hadden B-symptomen bij baseline.

Werkzaamheid van beide studies werd beoordeeld met behulp van dezelfde IRRC. Resultaten zijn weergegeven in Tabel 14.

**Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend/refractair klassiek Hodgkin lymfoom**

	CA209205 Cohort B <sup>a</sup> enCA209039	CA209205 Cohort B <sup>a</sup>	CA209039
Aantal (n)/minimale follow-up (maanden)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
<b>Objectieve Response, n (%); (95% BI)</b>	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Complete remissie (CR), n (%); (95% BI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Gedeeltelijke remissie (PR), n (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
<b>Stabiele ziekte, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Duur van de response (maanden)<sup>b</sup></b>			
Mediaan (95% BI)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12,0 (1,8, NE)
Spreiding	0,0+-23,1+	0,0+-14,2+	1,8-23,1+
<b>Mediane tijd tot respons</b>			
Maanden (spreiding)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
<b>Mediane duur van de follow-up</b>			
Maanden (range)(spreiding)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
<b>Progressievrije overleving</b>			
Percentage (95% BI) na 12 maanden	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

“+” betekent een gecensureerde waarneming.

<sup>a</sup> Er was nog follow-up op het moment van indiening van de gegevens

<sup>b</sup> Gegevens niet stabiel door beperkte duur van de respons voor Cohort B als gevolg van censureren.

NE = niet te schatten

Langere follow-upgegevens van Cohort B (minimaal 20,5 maanden) en werkzaamheid van cohort C van CA209205 zijn hieronder weergegeven in tabel 15.

**Tabel 15: Update van werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin Lymfoom van langere follow-up van studie CA209205**

	CA209205 Cohort B <sup>a</sup>	CA209205 Cohort C <sup>a</sup>
Aantal (n)/ minimale follow-up (maanden)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) <sup>b</sup>
<b>Objectieve respons</b> , n (%); (95% BI)	54 (68%); (56, 78)	73 (73%); (63, 81)
Complete remissie (CR), n (%); (95% BI)	10 (13%); (6, 22)	12 (12%); (6, 20)
Gedeeltelijke remissie (PR), n (%); (95% BI)	44 (55%); (44, 66)	61 (61%); (51, 71)
<b>Stabiele ziekte</b> , n (%)	17 (21)	15 (15%)
<b>Duur van de respons in alle responders (maanden)<sup>c</sup></b>		
Mediaan (95% BI)	15,9 (7,8, 20,3)	14,5 (9,5, 16,6)
Spreiding	0,0+-21,0+	(0,0+, 16,8+)
<b>Duur van de respons in CR (maanden)</b>		
Mediaan (95% BI)	20,3 (3,8, NE)	14,5 (8,2, NE)
Spreiding	1,6+-21,0+	(0,0+, 16,5+)
<b>Duur van de respons in PR (maanden)</b>		
Mediaan (95% BI)	10,6 (6,8, 18,0)	13,2 (9,4, 16,6)
Spreiding	0,0+-20,7+	(0,0+, 16,8+)
<b>Mediane tijd tot respons</b>		
Maanden (spreiding)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8, 8,6)
<b>Mediane duur van follow-up</b>		
Maanden (spreiding)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4, 20,4)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Percentage (95% BI) na 12 maanden	51 (38, 62)	49 (37, 60)
Percentage (95% BI) na 18 maanden	47 (35, 59)	–
<b>Overall survival</b>		
Mediaan	Niet gehaald	Niet gehaald
Percentage (95% BI) na 12 maanden	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Percentage (95% BI) na 18 maanden	91 (82, 96)	–

“+” betekent een gecensureerde waarneming.

<sup>a</sup> Follow-up duurde voort op het moment van indiening van de gegevens.

<sup>b</sup> Patiënten in cohort C (n = 33) die brentuximab vedotin alleen voorafgaand aan ASCT hadden gekregen, hadden een ORR van 70% (95% BI: 51, 84), CR van 15% (95% BI: 5, 32), PR van 55% (95% BI: 36, 72). Mediane duur van de respons was 13,2 maanden (95% BI: 8.2, NE)

<sup>c</sup> Bepaald voor patiënten met CR of PR

NE = niet te schatten

B-symptomen waren aanwezig in 22% (53/243) van de patiënten in CA209205 bij baseline. Behandeling met nivolumab behandeling leidde tot snel herstel van B-symptomen in 88,7% (47/53) van de patiënten, met een mediane tijd tot herstel van 1,9 maanden.

In een posthoc analyse van de 80 patiënten in CA209205 Cohort B 37 patiënten geen respons hadden op eerdere behandeling met brentuximab vedotin. Van deze 37 patiënten, leidde behandeling met nivolumab tot een ORR van 59,5% (22/37). De mediane duur van de respons is 18,0 maanden (6.6, NE) voor de 22 responders op nivolumab die gefaald hadden op eerdere behandeling met brentuximab vedotin.

*Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- en halsgebied*

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg als enkelvoudig middel voor de behandeling van gemetastaseerde of gevorderde SCCHN werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209141). Aan het onderzoek namen patiënten (18 jaar of ouder) deel die ziekteprogressie vertoonden tijdens of binnen 6 maanden na een platina-bevattende behandeling en die een ECOG performance status hadden van 0 of 1. Voorafgaande platina-bevattende behandeling werd toegediend in de adjuvante, neo-adjuvante, primaire, gevorderde of gemetastaseerde setting. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht hun tumor PD-L1- of humaan papilloma-virus (HPV)-status. Patiënten met actieve auto-immuunziekte, medische aandoening waarvoor immunosuppressie nodig was, gevorderde of gemetastaseerde nasofarynxkanker, palveiselcelcarcinoom met onbekende primaire speekselklier- of niet-plaveiselcelhistologieën (bijv. melanoom op slijmvliezen), of actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor behandeling indien zij neurologisch gezien minstens 2 weken voor deelname terug op baseline-niveau waren, en ofwel geen corticosteroiden meer gebruikten, of op een stabiel of afbouwend doseerschema van < 10 mg dagelijkse prednisonequivalenten zaten.

In totaal werden er 361 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 240) iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 60 minuten of de keuze van de onderzoeker van ofwel een oplaaddosis cetuximab (n = 15), 400 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door wekelijks 250 mg/m<sup>2</sup>, of wekelijks methotrexaat (n = 52) 40 tot 60 mg/m<sup>2</sup>, of wekelijks docetaxel (n = 54) 30 tot 40 mg/m<sup>2</sup>. Randomisatie werd gestratificeerd naar voorgaande behandeling met cetuximab. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of totdat de behandeling niet langer werd verdragen. Beoordelingen van de tumor, volgens RECIST versie 1.1, werden 9 weken na randomisatie uitgevoerd en vervolgens iedere 6 weken. Behandeling na initiële progressie (zoals door de onderzoeker op basis van RECIST versie 1.1 beoordeeld) was toegestaan als de, met nivolumab behandelde, patiënt een klinisch voordeel had en de studiemedicatie kon verdragen, zoals beoordeeld door de onderzoeker. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. De secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren door de onderzoeker beoordeelde PFS en ORR. Additionele vooraf gespecificeerde subgroepanalyses werden uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen per vooraf gespecificeerde tumor PD-L1 expressieniveaus van 1%, 5% en 10%.

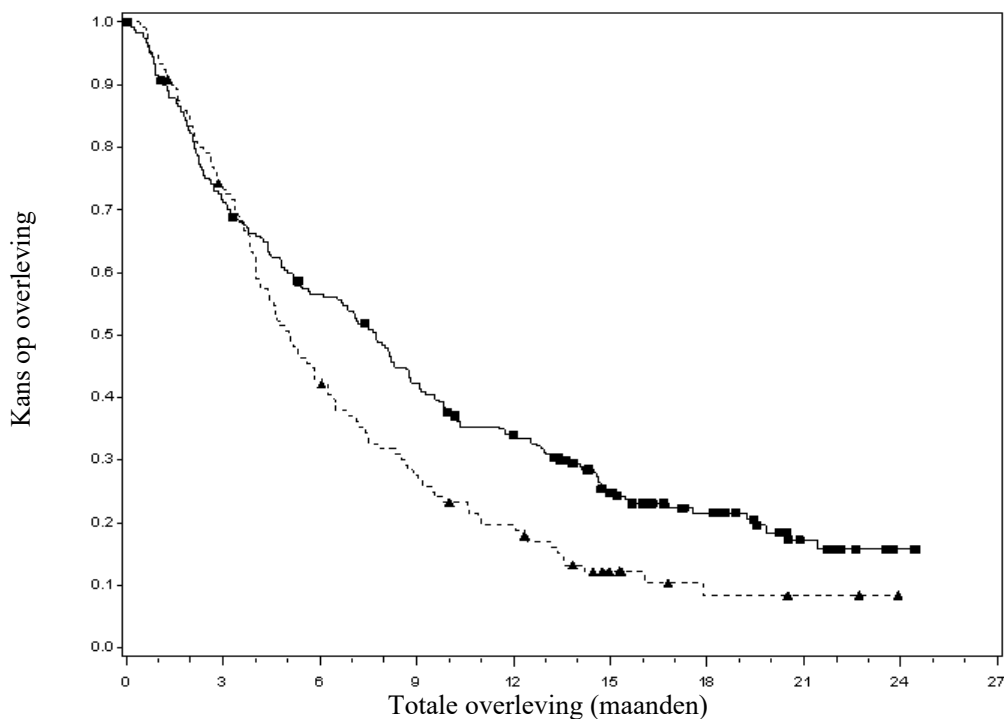
Voor aanvang van de studie werden systemisch samples van tumorweefsel genomen voor randomisatie om vooraf geplande werkzaamheidsanalyses uit te voeren op basis van tumor PD-L1 expressie. Tumor PD-L1 expressie werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

Baseline-kenmerken waren gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 60 jaar (spreiding: 28-83) met 31% ≥ 65 jaar en 5% ≥ 65 jaar en 5% ≥ 75 jaar. 83% was man en 83% was blank. Baseline ECOG performance status score was 0 (20%) of 1 (78%), 77% was eerder/huidige roker, 90% had stadium IV ziekte, 66% had twee of meerdere laesies, 45%, 34% en 20% hadden respectievelijk 1, 2 of 3 eerdere lijnen van systemische therapie gehad en 25% was HPV-16-status positief.

Met een minimale follow-up van 11,4 maanden liet het onderzoek een statistisch significante verbetering in OS zien bij patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab in vergelijking met de keuze van de onderzoeker. De Kaplan-Meier-curven voor OS zijn weergegeven in figuur 10. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 16.

#### **Figuur 10: Kaplan-Meier curven van OS (CA209141)**





Aantal risicopatiënten

Nivolumab

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Keuze van de onderzoeker

121 88 51 32 22 9 4 3 0

Nivolumab 3 mg/kg (events: 184/240), mediaan en 95%-BI: 7,72 (5,68, 8,77)

Keuze van de onderzoeker (events: 105/121), mediaan en 95%-BI: 5,06 (4,04, 6,24)

**Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten (CA209141)**

	<b>nivolumab (n = 240)</b>	<b>keuze van de onderzoeker (n = 121)</b>
<b>Totale overleving</b>		
Events	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,71
(95%-BI)		(0,55, 0,90)
p-waarde <sup>b</sup>		0,0048
Mediaan (95%-BI) (maanden)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Aantal (95%-BI) na 6 maanden	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Aantal (95%-BI) na 12 maanden	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Aantal (95%-BI) na 18 maanden	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
<b>Progressievrige overleving</b>		
Events	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio		0,87
95%-BI		(0,69, 1,11)
p-waarde		0,2597
Mediaan (95%-BI) (maanden)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Aantal (95%-BI) na 6 maanden	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)

Aantal (95%-BI) na 12 maanden	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)
<b>Bevestigde objectieve respons<sup>c</sup></b>	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95%-BI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Odds ratio (95%-BI)	2,49 (1,07, 5,82)	
Complete respons (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Gedeeltelijke respons (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabiele ziekte (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
<b>Mediane tijd tot respons</b>		
Maanden (spreiding)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
<b>Mediane duur van de respons</b>		
Maanden (spreiding)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

<sup>a</sup> Verkregen met een gestratificeerd proportioneel hazard model.

<sup>b</sup> P-waarde verkregen met een a log-rank test gestratificeerd op eerdere onderhoudstherapie en behandelijn; het overeenkomende O'Brien-Fleming werkzaamheidsgrens significantieniveau is 0,0227.

<sup>c</sup> In de nivolumab-groep waren er twee patiënten met Complete Respons en zeven patiënten met PR's die tumor PD-L1 expressie hadden van < 1%.

Kwantificeerbare tumor PD-L1 expressie werd gemeten bij 67% van de patiënten in de nivolumab-groep en 82% van de patiënten in de groep die werd behandeld naar keuze van de onderzoeker. PD-L1-expressieniveaus van tumor waren gelijk verdeeld over de twee behandelgroepen (nivolumab vs. keuze van de onderzoeker) op ieder van de vooraf gespecificeerde tumor PD-L1-expressieniveaus van  $\geq 1\%$  (55% vs. 62%),  $\geq 5\%$  (34% vs. 43%), of  $\geq 10\%$  (27% vs. 34%).

Patiënten met tumor PD-L1-expressie in alle vooraf gespecificeerde expressie-niveaus in de nivolumab-groep lieten een grotere kans zien op verbeterde overleving vergeleken met de keuze van de onderzoeker. De magnitude van OS voordeel was consistent voor  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  of  $\geq 10\%$  tumor PD-L1 expressie-niveaus (zie tabel 17).

**Tabel 17: OS per tumor PD-L1 expressie (CA209141)**

PD-L1 Expressie	Nivolumab	keuze van de onderzoeker	Niet-gestratificeerd Hazard Ratio (95%-BI)
<b>OS per tumor PD-L1 expressie</b>			
	<b>Aantal events (aantal patiënten)</b>		
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

In een exploratieve post-hoc analyse waarbij gebruik gemaakt werd van een niet gevalideerde assay, werden zowel tumorcel PD-L1-expressie en tumor-geassocieerde immuuncel (TAIC) PD-L1 expressie geanalyseerd in relatie tot de magnitude van het behandel-effect van nivolumab in vergelijking met de keuze van de onderzoeker. Deze analyse liet zien dat niet alleen de PD-L1-expressie op de tumorcel, maar ook TAIC PD-L1-expressie geassocieerd werd met voordeel van nivolumab in vergelijking met de keuze van de onderzoeker (zie tabel 18). Door het kleine aantal patiënten in de subgroepen en exploratieve aard van de analyse, kunnen er geen conclusies worden getrokken uit deze gegevens.

**Tabel 18: Werkzaamheid per tumorcel en TAIC PD-L1 expressie (CA209141)**

	Mediane OS <sup>a</sup> (maanden)		Mediane PFS <sup>a</sup> (maanden)		ORR (%)	
	HR <sup>b</sup> (95%-BI)		HR <sup>b</sup> (95%-BI)		HR <sup>b</sup> (95%-BI) <sup>c</sup>	
	Nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker
PD-L1 $\geq 1\%$ , PD-L1+ TAIC veelvoorkomend <sup>d</sup> (61 nivolumab,	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	(0, 7,5)

	Mediane OS <sup>a</sup> (maanden)		Mediane PFS <sup>a</sup> (maanden)		ORR (%)	
	HR <sup>b</sup> (95%-BI)		HR <sup>b</sup> (95%-BI)		95%-BI <sup>c</sup>	
	Nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker
47 keuze van de onderzoeker)						
<b>PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC zeldzaam<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 14 keuze van de onderzoeker)	6,67	4,93	1,99	2,04	11.1	7.1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	(0,2, 33,9)
<b>PD-L1 &lt; 1%, PD-L1+ TAIC veelvoorkomend<sup>d</sup></b> (43 nivolumab, 25 keuze van de onderzoeker)	11,73	6,51	2,10	2,73	18.6	12.0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	(2,5, 31,2)
<b>PD-L1 &lt; 1%, PD-L1+ TAIC zeldzaam<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 10 investigator's choice)	3,71	4,85	1,84	2,12	3.7	10.0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	(0,3, 44,5)

<sup>a</sup> OS en PFS werden geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

<sup>b</sup> Hazard ratio in iedere subgroep verkregen met een Cox proportioneel hazard model met behandeling als enige co-variataat.

<sup>c</sup> Betrouwbaarheidsinterval voor ORR werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

<sup>d</sup> PD-L1+ TAIC in de micro-omgeving van de tumor werden kwantitatief beoordeeld en gekenmerkt als "grote hoeveelheden", "middelmatig", en "zeldzaam" op basis van de beoordeling van de patholoog. De groepen "grote hoeveelheden" en "middelmatig" werden samengevoegd om de "veelvoorkomend" groep te definiëren.

Patiënten met een door de onderzoeker beoordeelde primaire locatie van orofaryngeale kanker werden getest op HPV (bepaald met p16 immunohistochemie [IHC]). OS voordeel werd waargenomen ongeacht HPV-status (HPV-positief: HR = 0,63; 95%-BI: 0,38, 1,04, HPV-negatief: HR = 0,064; 95%-BI: 0,40, 1,03 en onbekend HPV: HR = 0,78; 95%-BI: 0,55, 1,10).

Patiënt-gemelde uitkomsten (PRO, patient-reported outcomes) werden beoordeeld met behulp van de EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 en 3-level EQ-5D. Gedurende 15 weken van follow-up lieten de patiënten die behandeld waren met nivolumab stabiele PRO's zien, terwijl diegene die de keuze van de onderzoeker kregen significante verslechtering van functioneren lieten zien (bijv. fysiek, rol en sociaal) en van de gezondheidsstatus zowel als toename in symptomatologie (bijv. vermoeidheid, dyspneu, minder eetlust, pijn, sensorische problemen, problemen met sociale contacten). De PRO data moeten worden geïnterpreteerd in de context van de opzet van een open-label studie en daarom met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

### *Urotheelcarcinoom*

#### Open-label fase 2-onderzoek (CA209275)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als een enkelvoudig middel voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom werden onderzocht in een multicenter, open-label, single-arm fase 2-onderzoek (CA209275). In de studie werden patiënten onderzocht (18 jaar of ouder) die ziekteprogressie hadden tijdens of na platina-bevattende chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde zieke of die ziekteprogressie hadden binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platina-bevattende chemotherapie. Patiënten hadden een ECOG performance status score van 0 of 1 en werden geïnccludeerd ongeacht tumor-PD-L1-status. Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomenigeale metastasen, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor

systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Patiënten met levermetastasen die meer dan 2 voorafgaande lijnen van chemotherapie hadden gekregen, werden uitgesloten van deelname.

In totaal waren er 270 patiënten die iedere 2 weken nivolumab 3 mg/kg intraveneus kregen toegediend gedurende 60 minuten, met een minimale follow-up van 8,3 maanden, die beoordeeld konden worden op werkzaamheid. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer werd verdragen. De eerste beoordelingen van de tumor werden 8 weken na aanvang van de behandeling uitgevoerd en daarna iedere 8 weken tot 48 weken. Daarna iedere 12 weken tot aan ziekteprogressie of staken van de behandeling, wat maar als laatste optrad. Beoordelingen van de tumor werden voortgezet na staken van de behandeling bij patiënten bij wie de behandeling was gestaakt om andere redenen dan progressie. Behandeling na initiële door de onderzoeker beoordeelde progressie, zoals gedefinieerd met RECIST, versie 1.1, was toegestaan als de patiënt een klinisch voordeel had, geen snelle ziekteprogressie had en de onderzoeksmedicatie verdroeg zoals beoordeeld door de onderzoeker. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ORR zoals vastgesteld met BICR ((Blinded Independent Central Review). Additionele uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren duur van de respons, PFS en OS.

De mediane leeftijd was 66 jaar (spreiding: 38 tot 90) met 55%  $\geq 65$  jaar en 14%  $\geq 75$  jaar. De meerderheid van de patiënten was blank (86%) en mannelijk (78%). ECOG performance status bij baseline was 0 (54%) of 1 (46%).

**Tabel 19: Werkzaamheidsresultaten (CA209275)<sup>a</sup>**

	<b>nivolumab (n = 270)</b>	
<b>Bevestigde objectieve respons</b> (95%-BI)	54 (20,0%) (15,4, 25,3)	
Complete respons (CR)	8 (3,0%)	
Gedeeltelijke respons (PR)	46 (17,0%)	
Stabiele ziekte (SD)	60 (22,2%)	
<b>Mediane duur van de respons<sup>b</sup></b> Maanden (spreiding)	10,4 (1,9 <sup>+</sup> -12,0 <sup>+</sup> )	
<b>Mediane tijd tot respons</b> Maanden (spreiding)	1,9 (1,6, 7,2)	
<b>Progressievrije overleving</b> Events (%)	216 (80%)	
Mediaan (95%-BI) maanden	2,0 (1,9, 2,6)	
Aantal (95%-BI) na 6 maanden	26,1 (20,9, 31,5)	
<b>Totale overleving<sup>c</sup></b> Events (%)	154 (57%)	
Mediaan (95%-BI) maanden	8,6 (6,05, 11,27)	
Aantal (95%-BI) na 12 maanden	41,0 (34,8, 47,1)	
	<b>Tumor-PD-L1-expressieniveau</b>	
	<b>&lt; 1%</b>	<b><math>\geq 1%</math></b>
<b>Bevestigde objectieve respons</b> <b>(95%-BI)</b>	16% (10,3, 22,7) n=146	25% (17,7, 33,6) n=124
<b>Mediane duur van de respons</b> <b>Maanden (spreiding)</b>	10,4 (3,7, 12,0 <sup>+</sup> )	Niet bereikt (1,9 <sup>+</sup> , 12,0 <sup>+</sup> )

### Progressievrije overleving

Mediaan (95%-BI) maanden	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Aantal (95%-BI) na 6 maanden	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)

### Totale overleving

Mediaan (95%-BI) maanden	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Aantal (95%-BI) na 12 maanden	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” is een gecensureerde waarneming

<sup>a</sup> mediane follow-up 11,5 maanden.

<sup>b</sup> Gegevens niet stabiel door beperkte duur van de respons.

<sup>c</sup> waaronder 4 aan het geneesmiddel gerelateerde overlijdens: 1 pneumonitis, 1 acuut respiratoir falen, 1 respiratoir falen en 1 cardiovasculair falen.

NE: non-estimable, niet te schatten

Resultaten van exploratieve post-hocanalyses laten zien dat bij patiënten met lage (bijv. <1%) tot geen tumor-PD-L1-expressie, andere patiëntkarakteristieken (bijv. lever metastasen, viscerale metastasen, baseline hemoglobine <6,2 mmol/l (10 g/dl) en ECOG performance status = 1) kan mogelijk bijdragen aan de klinische uitkomst.

### Open-label fase 1/2-onderzoek (CA209032)

CA209032 was een open-label multi-cohort fase 1/2-onderzoek waaraan een cohort van 78 patiënten deelnam (waaronder 18 patiënten die de geplande cross-over behandeling kregen van de combinatie met nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg) met soortgelijke inclusiecriteria als onderzoek CA209275 en die werden behandeld met nivolumab als monotherapie 3 mg/kg voor urotheelcarcinoom. Met een minimale follow-up van 9 maanden was de zoals door de onderzoeker vastgestelde bevestigde ORR 24,4% (95%-BI: 15,3, 35,4). De mediane duur van respons werd niet bereikt (spreiding: 4,4-16,6<sup>+</sup> maanden). De mediane OS was 9,7 maanden (95%-BI: 7,26, 16,16) en de geschatte OS percentages waren 69,2% (BI: 57,7, 78,2) na 6 maanden en 45,6% (BI: 34,2, 56,3) na 12 maanden.

### Veiligheid en werkzaamheid bij oudere patiënten

Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid of werkzaamheid gemeld tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (< 65 jaar). Gegevens van NSCLC en SCCHN patiënten van 75 jaar of ouder zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie. Gegevens over cHL patiënten van 65 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met nivolumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van maligne vaste tumoren, maligne neoplasmata van lymfoïd weefsel en maligne neoplasmata van het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van nivolumab is lineair in het dosisspreiding van 0,1 tot 10 mg/kg. De geometrische gemiddelde klaring (*clearance*, CL), terminale halfwaardetijd, en gemiddelde blootstelling bij *steady-state* bij 3 mg/kg iedere 2 weken van nivolumab waren respectievelijk 7,9 ml/u, 25,0 dagen en 86,6 µg/ml, gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse.

De metabole route van nivolumab is niet gekarakteriseerd. Van nivolumab wordt verwacht dat het op dezelfde wijze als endogeen IgG via katabolische routes wordt afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

*Nivolumab in combinatie met ipilimumab:* Wanneer nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg werd toegediend, nam de CL van nivolumab toe met 29%. Er was geen effect van nivolumab op de CL van ipilimumab.

Wanneer de combinatie werd toegediend, nam de CL van nivolumab toe met 24% bij aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen. Er was geen effect van anti-ipilimumab antilichamen op de CL van ipilimumab.

### Speciale patiënten

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de klaring van nivolumab niet werd beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, solide tumortype, tumorafmetingen en leverfunctiestoornissen. Hoewel ECOG-status, glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) bij aanvang, albumine, lichaamsgewicht en lichte nierfunctiestoornissen een effect hadden op de klaring van nivolumab, was het effect klinisch niet betekenisvol. De CL van nivolumab bij cHL patiënten was ongeveer 32% lager vergeleken met NSCLC. Met de beschikbare veiligheidsgegevens, was deze afname in CL niet klinisch betekenisvol.

### Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van nivolumab werd beoordeeld bij patiënten met een lichte (GFS < 90 en  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), matige (GFS < 60 en  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179), of ernstige (GFR < 30 en  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (GFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) in de farmacokinetische populatieanalyses. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab. Gegevens van patiënten met ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie (zie rubriek 4.2).

### Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op de klaring van nivolumab werd beoordeeld bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine  $1,0 \times$  tot  $1,5 \times$  ULN of ASAT > ULN zoals gedefinieerd door de criteria voor leverinsufficiëntie van het National Cancer Institute; n = 92) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT  $\leq$  ULN; n = 804) in de farmacokinetische populatieanalyses. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab. Nivolumab is niet onderzocht bij patiënten met een matige (totaal bilirubine >  $1,5 \times$  tot  $3 \times$  ULN en elke ASAT) of ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine >  $3 \times$  ULN en elke ASAT) (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Van blokkade van PD-L1-signalering is bij zwangerschap in muismodellen aangetoond dat het de tolerantie voor de foetus verstoort en verlies van de foetus doet toenemen. De effecten van nivolumab op de prenatale en postnatale ontwikkeling werden geëvalueerd bij apen die twee maal per week nivolumab kregen vanaf het begin van de organogenese in het eerste trimester tot en met de geboorte, bij blootstellingsniveaus die 8 of 35 maal zo hoog zijn dan die waargenomen bij de klinische dosis van 3 mg/kg nivolumab (gebaseerd op de AUC). Er was een dosisafhankelijke stijging in het foetusverlies en een verhoogde neonatale mortaliteit, die begon in het derde trimester.

De overige nakomelingen van met nivolumab behandelde vrouwtjesapen overleefden tot de geplande terminatie, zonder behandelinggerelateerde verschijnselen, veranderingen in de normale ontwikkeling, effecten op orgaanweight of aanzienlijke en microscopische pathologieveranderingen. De resultaten voor groei-indices, alsmede teratogene, neurogedrags-, immunologische en klinische pathologie parameters gedurende de gehele postnatale periode van 6 maanden waren vergelijkbaar met de

controlegroep. Echter, gebaseerd op het werkingsmechanisme, kan de foetale blootstelling aan nivolumab het risico verhogen op het ontwikkelen van immuungerelateerde stoornissen of wijzigingen in de normale immuunrespons. Immuungerelateerde stoornissen zijn gemeld bij PD-1-knockout-muizen.

Er zijn met nivolumab geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcitraatdihydraat  
Natriumchloride  
Mannitol (E421)  
Pentetinezuur (diethyleentriaminepenta-azijnzuur)  
Polysorbaat 80  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. OPDIVO mag niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze lijn met andere geneesmiddelen worden geïnfundeerd.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende flacon

40 mg/ml en 100 mg/10 ml flacons: 3 jaar

240 mg/24 ml flacon: 2 jaar

#### Na openen

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel na opening onmiddellijk worden geïnfundeerd of verdund en geïnfundeerd.

#### Na bereiden van de infusie

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn chemische en fysische stabiliteit van OPDIVO bij gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C beschermd tegen licht waarvan maximaal 8 uur bij 20 °C tot 25 °C en bij daglicht (in deze periode van 8 van de in totaal 24 uur moet ook de periode van toediening van het geneesmiddel vallen).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende flacon kan worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur tot 25°C en kamerlicht voor een periode tot 48 uur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de infusie, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

4 ml concentraat in een injectieflacon van 10 ml (glastype I) met stopper (omhuld butylrubber) en een donkerblauwe flip-off-sluiting (aluminium). Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

10 ml concentraat in een injectieflacon van 10 ml (glastype I) met stopper (omhuld butylrubber) en een grijze flip-off-sluiting (aluminium). Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

24 ml concentraat in een injectieflacon van 25 ml (glastype I) met stopper (omhuld butylrubber) en een matrode flip-off-sluiting (aluminium). Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereiding moet worden uitgevoerd door hiertoe opgeleid personeel in overeenstemming met richtlijnen voor goede klinische praktijken, met name met betrekking tot aseptis.

### Bereiden en toedienen

#### Berekening van de dosis

Het is mogelijk dat meer dan één injectieflacon OPDIVO-concentraat nodig is om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

Nivolumab als monotherapie:

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht, afhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab:

De voorgeschreven dosis voor de patiënt wordt aangeduid in mg/kg. Op basis van deze voorgeschreven dosis berekent u de totale dosis die moet worden toegediend.

- De totale dosis nivolumab in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg.
- Het volume OPDIVO-concentraat om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 10 (de sterkte van het OPDIVO-concentraat is 10 mg/ml).

#### Bereiding van de infusie

Zorg dat u aseptisch werkt bij het bereiden van de infusie.

OPDIVO kan op de volgende manieren worden gebruikt voor intraveneuze toediening:

- zonder verdunning na overbrenging met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit in een infuuszak; of
- na verdunning volgens deze instructies:
  - de uiteindelijke infuusconcentratie moet tussen 1 en 10 mg/ml liggen.
  - het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, mag het totale volume van de infusie niet meer zijn dan 4 ml per kilogram lichaamsgewicht.
- OPDIVO-concentraat kan worden verdund met:
  - natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie; of
  - 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

#### STAP 1

- Controleer het OPDIVO-concentraat op deeltjes of verkleuring. De flacon niet schudden. OPDIVO-concentraat is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Voer de flacon af als de oplossing troebel of verkleurd is, of als deze kleine deeltjes bevat anders dan een paar doorzichtig tot witte deeltjes.



- Trek de vereiste hoeveelheid OPDIVO-concentraat op met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit.

#### STAP 2

- Breng het concentraat over in een steriele, vacuüm glazen fles of infuuszak (PVC of polyolefine).
- Indien van toepassing, verdunnen met het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Om de bereiding te vergemakkelijken, kan het concentraat ook direct worden overgebracht in een voorgevulde zak die het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie bevat.
- De infusie voorzichtig mengen door deze handmatig rond te draaien. Niet schudden.

#### Toediening:

OPDIVO-infusie mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.

OPDIVO-infusie intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 of 60 minuten, afhankelijk van de dosering.

OPDIVO-infusie mag niet tegelijkertijd met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend. Gebruik een aparte infusielijn voor de infusie.

Gebruik een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

OPDIVO-infusie is compatibel met PVC en polyolefine infuuszakken, glazen flessen, PVC-infusiesets en inlinefilters met polyethersulfonmembranen met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Na toediening van de dosis nivolumab de lijn spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

#### Verwijderen

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Verenigd Koninkrijk

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1014/001  
EU/1/15/1014/002  
EU/1/15/1014/003

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
Verenigde Staten

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, New Hampshire 03801  
Verenigde Staten

Samsung Biologics Co. Ltd.  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987  
Korea

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Ierland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van OPDIVO in alle lidstaten, moet de vergunninghouder samen met de nationale bevoegde autoriteiten overeenstemming spreiden over de inhoud en opmaak van het educatief programma, waaronder het gebruikte medium voor communicatie, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma.

Het educatief programma is bedoeld om het bewustzijn te vergroten ten aanzien van de mogelijke, door het immuunsysteem opgewekte, bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van OPDIVO, hoe deze moeten worden behandeld en hoe ervoor te zorgen dat patiënten en hun hulpverleners op de hoogte zijn van de klachten en symptomen die van belang zijn bij het vroeg herkennen/identificeren van deze bijwerkingen.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dan in ieder lidstaat waar OPDIVO op de markt is, alle medisch beroepsbeoefenaren en patiënten/hulpverleners waarvan verwacht wordt dat zij OPDIVO voorschrijven en gebruiken, toegang hebben tot het volgende voorlichtingsmateriaal / het volgende voorlichtingsmateriaal ontvangen:

- Voorlichtingsmateriaal voor de arts
- Patiëntenwaarschuwingskaart

**Het voorlichtingsmateriaal voor de arts** zal bestaan uit het volgende:

- De Samenvatting van Productkenmerken
- Gids voor het behandelen van bijwerkingen

De gids voor het behandelen van bijwerkingen zal de volgende hoofdpunten bevatten:

- Relevante informatie (bijv. ernst, zwaarte, frequentie, tijd tot aanvang en omkeerbaarheid van de betreffende bijwerking) voor de volgende veiligheidsrisico's:
  - Immuungerelateerde pneumonitis
  - Immuungerelateerde colitis
  - Immuungerelateerde hepatitis
  - Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis
  - Immuungerelateerde endocrinopathieën
  - Immuungerelateerde reacties van de huid
  - Andere immuungerelateerde bijwerkingen
  - Mogelijk risico op 'Complicaties waaronder "acute-graft-versus-host-ziekte" (GVHD) en aan transplantatie gerelateerde mortaliteit van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) na behandeling met nivolumab'
  - Mogelijk risico op 'Risico op GVHD bij gebruik van nivolumab na allogene HSCT'
- Informatie over hoe het veiligheidsrisico kan worden geminimaliseerd door middel van de juiste manier van monitoren en behandelen
- **De patiëntenwaarschuwingskaart** zal de volgende hoofdpunten bevatten:

- Dat behandeling met OPDIVO het risico kan vergroten op:
  - Immuungerelateerde pneumonitis
  - Immuungerelateerde colitis
  - Immuungerelateerde hepatitis
  - Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis
  - Immuungerelateerde endocrinopathieën
  - Immuungerelateerde reacties van de huid
  - Andere immuungerelateerde bijwerkingen
  
- Klachten of symptomen van het veiligheidsrisico en wanneer er contact met een arts moet worden opgenomen
  
- Contactgegevens van de voorschrijver van OPDIVO
  
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
1. Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder moet het addendum op het CA209205 definitieve onderzoeksrapport indienen met OS-gegevens en gegevens van het schema voor staken in cohort C.	30 juni 2021
2. Het belang van biomarkers om de werkzaamheid van nivolumab en/of nivolumab + ipilimumab combinatiebehandeling te voorspellen moet verder worden onderzocht, in het bijzonder:	
1. door het verder onderzoeken van de waarde van biomarkers anders dan PD-L1 expressiestatus op de celmembranen van de tumor door IHC (bijv. andere methoden / beoordelingen en daarbij behorende afkappunten die gevoeliger en specifiekere zouden kunnen zijn in het voorspellen van respons op de behandeling op basis van PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrerende lymfocyten met het meten van CD8+T dichtheid, RNA-signature etc.) als voorspellers van de werkzaamheid van behandeling met nivolumab. Deze zullen worden aangeleverd voor de goedgekeurde indicaties: <ul style="list-style-type: none"> <li>- NSCLC: onderzoeken CA209017, CA209057 en CA209026</li> <li>- RCC: onderzoeken CA209025 en CA209009</li> <li>- UC: onderzoeken CA209275 en CA209032</li> </ul>	30 juni 2018 30 juni 2018 30 juni 2018

<p>2. door het verder onderzoeken van de waarde van andere biomarkers dan PD-L1 expressiestatus op tumorcelmembraanniveau met IHC (bijv. andere op het genoom gebaseerde methoden/testen en daarmee verband houdende cut-offs, die gevoeliger en specifiekere blijken in het voorspellen van respons op een behandeling op basis van PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrerende lymfocyten door het meten van CD8+T dichtheid, RNA signature, expressie van componenten van antigeenpresenterende complexen en/of andere blokkerende checkpoint-receptoren/liganden in de tumor, etc) als voorspeler van de werkzaamheid van behandeling met de combinatie nivolumab+ipilimumab in de context van melanoomstudies CA209038, CA209067 of CA209069.</p> <p>Daarnaast worden ook niveaus van uit myeloïde afkomstige suppressor-cellen in de circulatie onderzocht in onderzoek CA209038.</p>	<p>31 maart 2019</p>
<p>3. door het verder onderzoeken van het verband tussen PD-L1 en PD-L2 expressie in fase 1-onderzoeken (CA209009, CA209038 en CA209064).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De houder van de handelsvergunning dient de volledige analytische studiemethodes en validatierapporten in te dienen voor PD-L1 en PD-L2 assays die werden gebruikt in de studies CA209009, CA209038 en CA209064, inclusief een uiteenzetting van de kenmerken van de uitvoering (beperkingen van de assay en robuustheid). Ook dient een vergelijking tussen expressie van PD-L1 en PD-L2 in deze studies met gegevens uit literatuur te worden toegevoegd.</li> <li>- De houder van de handelsvergunning dient een update in te dienen van de plannen om de immuuncel PD-L2 expressie op beschikbare klinische studiemonsters (van CA209009, CA209038 en CA209064) mogelijk verder te onderzoeken.</li> </ul>	<p>31 december 2017</p> <p>30 juni 2018</p>
<p>4. door het verder onderzoeken van de associatieve analyses tussen PD-L1 en PD-L2 expressie uitgevoerd in onderzoeken (CA209066, CA209057 en CA209025).</p>	<p>30 juni 2018</p>
<p>5. door het (in onderzoek CA209141) verder onderzoeken van het verband tussen verbeterde klinische uitkomsten van nivolumab en de aanwezigheid van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PD-L2 expressie</li> <li>- 'high inflamed phenotype'</li> </ul>	<p>30 september 2018</p> <p>30 september 2018</p>
<p>6. door verder te onderzoeken hoe UC-patiënten die wel/niet responderen op behandeling met nivolumab vroeg kunnen worden geïdentificeerd en daarnaast ook om het verband te onderzoeken tussen verbetering in klinische uitkomsten op nivolumab en de aanwezigheid van:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutatie- en neoantigeen-lading, PD-L1-expressie op de tumor- en tumor-geassocieerde immuuncellen, waarbij, voor zover mogelijk, gebruik gemaakt wordt van gevalideerde methoden.</li> </ul>	<p>30 juni 2018</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **OMDOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
nivolumab

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml concentraat bevat 10 mg nivolumab.  
Elke injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab.  
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab.  
Elke injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml  
240 mg/24 ml

1 injectieflacon

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN SPREIDING VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Voor eenmalig gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1014/001 40 mg injectieflacon  
EU/1/15/1014/002 100 mg injectieflacon  
EU/1/15/1014/003 240 mg injectieflacon

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

OPDIVO 10 mg/ml steriel concentraat  
nivolumab  
i.v. gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

Voor eenmalig gebruik.

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET OP DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

OPDIVO 10 mg/ml steriel concentraat  
nivolumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Iedere ml van het concentraat bevat 10 mg nivolumab.  
Iedere flacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Steriel concentraat

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN SPREIDING VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Voor eenmalig gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1014/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** nivolumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de Waarschuwingskaart voor patiënten bij u draagt tijdens uw behandeling.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is OPDIVO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is OPDIVO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

OPDIVO is een geneesmiddel voor het behandelen van:

- gemetastaseerd melanoom (een vorm van huidkanker) bij volwassenen
- gevorderd niet-kleincellige longkanker (een vorm van longkanker) bij volwassenen
- gevorderd niercelcarcinoom (gevorderde nierkanker) bij volwassenen
- klassiek Hodgkin lymfoom die terugkeert na, of niet heeft gereageerd op eerdere behandelingen waaronder autologe stamceltransplantatie (een transplantatie van uw eigen bloedproducerende cellen) bij volwassenen
- gevorderde kanker van het hoofd-halsgebied bij volwassenen
- gevorderd urotheelcarcinoom (blaas- en urinewegkanker) bij volwassenen.

Het bevat het werkzame bestanddeel nivolumab, wat een humaan monoklonaal antilichaam is, een soort eiwit gemaakt om specifieke stoffen in het lichaam te herkennen en zich daaraan te binden.

Nivolumab bindt zich specifiek aan een doeleiwit dat 'geprogrammeerde celdood-1- receptor' (*programmed death-1 receptor*, PD-1) genoemd wordt en die de activiteit kan uitschakelen van T-cellen (een type witte bloedcel die onderdeel uitmaakt van het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam). Door te binden aan PD-1, blokkeert nivolumab de werking ervan en voorkomt het dat uw T-cellen worden uitgeschakeld. Dit helpt om hun activiteit tegen de melanoom-, long-, nier-, lymfoïde, hoofd- en hals- of blaaskankercellen te verhogen.

OPDIVO kan in combinatie gegeven worden met ipilimumab. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter van dit geneesmiddel leest. Als u vragen heeft over ipilimumab, neem dan contact op met uw arts.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”. **Neem bij twijfel contact op met uw arts.**

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. OPDIVO kan het volgende veroorzaken:

- **Problemen met uw longen**, zoals ademhalingsproblemen of hoesten. Dit kunnen verschijnselen zijn van ontsteking van de longen (pneumonitis of interstitiële longziekte).
- **Diarree** (waterige, dunne of zachte ontlasting) of symptomen van **ontsteking van de darmen** (colitis), zoals buikpijn en slijm of bloed in de ontlasting.
- **Ontstekingen van de lever (hepatitis)**. Klachten en symptomen van hepatitis zijn bijvoorbeeld afwijkingen in leverfunctietests, geel worden van ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek of vermoeidheid.
- **Ontsteking of problemen met uw nieren**. Klachten en symptomen zijn bijvoorbeeld afwijkingen in nierfunctietesten of minder urine produceren.
- **Problemen met uw hormoonproducerende klieren** (waaronder de hypofyse, schildklier en de bijniere) die invloed kunnen hebben op de werking van deze klieren. Klachten en symptomen die aangeven dat uw klieren niet goed werken zijn bijvoorbeeld vermoeidheid (extreme moeheid), gewichtsverandering of hoofdpijn en verstoord gezichtsvermogen.
- **Diabetes** (symptomen omvatten buitensporige dorst, toename in hoeveelheid urine, toename van eetlust met een vermindering van het gewicht, vermoeidheid, sufheid, zwak zijn, depressief zijn, snel geïrriteerd zijn en zich over het algemeen niet lekker voelen) of **diabetische ketoacidose** (zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes).
- **Ontsteking van de huid** die een ernstige huidreactie kan veroorzaken (toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson syndroom). Klachten en symptomen van ernstige huidreactie zijn bijvoorbeeld uitslag, jeuk en loslaten van de huid (met mogelijk dodelijke afloop).
- **Ontsteking van de spieren** zoals myocarditis (ontsteking van de hartspier), myositis (ontsteking van de spieren) en rhabdomyolyse (stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen). Klachten en symptomen zijn bijvoorbeeld spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid.
- **Afstoting van een orgaantransplantaat**
- **Graft-versus-host-ziekte** (een afweerreactie waarbij de afweercellen van het transplantaat de cellen van de patiënt aanvallen)

Als u een of meer van deze klachten of symptomen ervaart of als deze erger worden, **vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Probeer uw symptomen niet op eigen houtje met andere geneesmiddelen te behandelen.** Uw arts kan:

- u andere geneesmiddelen geven om complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen;
- u de volgende dosis OPDIVO niet geven;
- of uw behandeling met OPDIVO helemaal stoppen.

U moet weten dat deze klachten en symptomen **soms vertraagd optreden** en zich weken of maanden na uw laatste dosis kunnen ontwikkelen. Voorafgaand aan de behandeling controleert uw arts uw algemene gezondheid. Er worden tijdens uw behandeling ook **bloedonderzoeken uitgevoerd**.

### Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u OPDIVO krijgt, als:

- u een **auto-immuunziekte** heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- u een **oogmelanoom** heeft;
- u eerder ipilimumab werd gegeven, een ander geneesmiddel voor de behandeling van melanoom, en u **ernstige bijwerkingen** heeft ervaren vanwege dat geneesmiddel;
- u is verteld dat de **kanker is uitgezaaid naar uw hersenen**
- u in het verleden een **ontsteking van de longen heeft gehad**;
- u geneesmiddelen heeft gebruikt om uw **afweersysteem te onderdrukken**.

**Complicaties van stamceltransplantatie waarbij gebruik gemaakt wordt van stamcellen van donoren (allogeen) na behandeling met OPDIVO.** Deze complicaties kunnen ernstig zijn met mogelijk overlijden tot gevolg. Uw medische zorgverlener zal u controleren op symptomen of complicaties wanneer u een allogene stamceltransplantatie krijgt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

OPDIVO mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**Voordat u OPDIVO krijgt, vertel het dan uw arts** als u geneesmiddelen gebruikt die uw immuunsysteem kunnen onderdrukken, zoals corticosteroïden, omdat deze geneesmiddelen het effect van OPDIVO kunnen beïnvloeden. Zodra u al behandeld wordt met OPDIVO, kan uw arts u soms corticosteroïden geven om mogelijke bijwerkingen te behandelen. Dit zal de werking van het geneesmiddel niet beïnvloeden.

Gebruikt u naast OPDIVO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. **Gebruik tijdens uw behandeling geen andere geneesmiddelen** zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Gebruik OPDIVO niet als u zwanger bent**, tenzij uw arts het specifiek aanbeveelt. De effecten van OPDIVO bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, maar het is mogelijk dat de werkzame stof, nivolumab, schadelijk is voor een ongeboren kind.

- U moet **effectieve anticonceptie** gebruiken tijdens uw behandeling met OPDIVO en gedurende minstens 5 maanden na de laatste dosis van OPDIVO als u een vrouw bent die zwanger kan worden.
- **Vertel het uw arts** als u zwanger wordt terwijl u OPDIVO gebruikt.

Het is niet bekend of nivolumab in de moedermelk terechtkomt. Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. **Vraag uw arts** of u tijdens of na behandeling met OPDIVO borstvoeding mag geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat nivolumab invloed heeft op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen; wees echter voorzichtig bij het verrichten van deze activiteiten tot u er zeker van bent dat nivolumab geen negatief effect op u heeft.

### **OPDIVO bevat natrium**

**Vertel het uw arts** voordat u OPDIVO toegediend krijgt als u een natriumarm (zoutarm) dieet gebruikt. Dit middel bevat 2,5 mg natrium per ml concentraat.

U vindt deze informatie ook in de Waarschuwingskaart voor patiënten die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze Waarschuwingskaart bewaart en laat zien aan uw partner en/of zorgverleners.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

#### **Hoeveel OPDIVO wordt toegediend?**

Wanneer OPDIVO alleen wordt gegeven, is de aanbevolen dosis 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken, afhankelijk van de indicatie.

Wanneer OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven, is de aanbevolen dosis OPDIVO 1 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht voor de eerste 4 doses (combinatiefase). Daarna is de aanbevolen dosis OPDIVO 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken (fase met één middel).

Afhankelijk van uw dosis kan de inhoud van de flacon met OPDIVO voorafgaand aan gebruik geheel of gedeeltelijk worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Er kan meer dan één flacon nodig zijn om de vereiste dosis te verkrijgen.

#### **Hoe wordt OPDIVO toegediend?**

U wordt met OPDIVO behandeld in een ziekenhuis of kliniek, onder toezicht van een ervaren arts.

OPDIVO wordt u toegediend als infusie (een infuus) in een ader (intraveneus) gedurende 60 minuten, elke 2 weken of 4 weken, afhankelijk van de dosering die u krijgt. Uw arts blijft u OPDIVO geven zo lang u er baat bij heeft of tot u de behandeling niet meer verdraagt.

Als OPDIVO in combinatie gegeven wordt met ipilimumab, krijgt u een infusie gedurende 60 minuten, iedere 3 weken voor de eerste 4 doses (combinatiefase). Daarna wordt het gegeven als een infusie gedurende 60 minuten, iedere 2 weken (fase met één middel).

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Het is zeer belangrijk voor u om u te houden aan alle afspraken voor het toegediend krijgen van OPDIVO. Vraag uw arts wanneer u uw volgende dosis moet plannen als u een afspraak mist.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stoppen met uw behandeling stopt mogelijk het effect van het geneesmiddel. Stop niet met de behandeling met OPDIVO tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling of over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

Als OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven, krijgt u eerst OPDIVO en daarna ipilimumab.

Zie de bijsluiters van ipilimumab om het gebruik van dit middel te begrijpen. Als u vragen heeft over dit middel, neem dan contact op met uw arts.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts bespreekt deze met u en legt uit wat de risico's en voordelen van uw behandeling zijn.

**Wees alert op belangrijke symptomen van ontstekingen.** OPDIVO werkt op uw immuunsysteem en kan in delen van uw lichaam ontstekingen veroorzaken. Ontstekingen kunnen leiden tot ernstige schade aan uw lichaam en sommige ontstekingen kunnen levensbedreigend zijn en moeten worden behandeld of de behandeling met nivolumab moet worden gestopt.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij **klinische onderzoeken met alleen nivolumab**:

**Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)**

- Afname in de hoeveelheid van sommige witte bloedcellen
- Diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), misselijkheid
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- Zich moe of zwak voelen

**Vaak (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen)**

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Allergische reactie, reacties die gerelateerd zijn aan de infusie van het geneesmiddel
- Te traag werkende schildklier (wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken), te snel werkende schildklier (wat snelle hartslag, transpiratie, gewichtsverlies veroorzaken)
- Verminderde eetlust
- Ontsteking van de zenuwen (wat een doof gevoel, zwakte, tinteling of een brandende pijn van de armen en benen veroorzaakt), hoofdpijn, duizeligheid
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, gekenmerkt door hoesten en ademhalingsproblemen) kortademigheid (dyspneu), hoesten
- Ontsteking van de darmen (colitis), zweren in de mond en koortsblaasjes (stomatitis), braken, buikpijn, constipatie, droge mond
- Huidkleurverandering in plekken (vitiligo), droge huid, roodheid van de huid, ongewone haaruitval of dunner wordend haar
- Pijn in de spieren, botten (musculoskeletale pijn) en gewrichten (artralgie)
- Koorts, oedeem (zwellings)

**Soms (kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen)**

- Ernstige infectie van de longen (pneumonie), bronchitis
- Toename van sommige witte bloedcellen
- Verminderde uitscheiding van hormonen die gemaakt worden door de bijniere (klieren die zich boven de nieren bevinden), verminderde functie (hypopituitarisme) of ontsteking van de hypofyse (hypofysitis) die zich onderaan de hersenen bevindt, zwelling van de schildklier in de hals, diabetes
- Uitdroging, verhoogde zuurspiegels in het bloed
- Ontsteking van de lever (hepatitis)
- Beschadiging van de zenuwen, wat leidt tot gevoelloosheid en zwakte (polyneuropathie), een door het lichaam zelf opgewekte ontsteking van de zenuwen wat kan leiden tot gevoelloosheid, zwakte, tintelen of brandende pijn (auto-immun-neuropathie)
- Ontsteking van het oog (wat kan leiden tot pijn en roodheid), troebel zicht, droge ogen
- Snelle hartslag
- Vocht rond de longen
- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis), ontsteking van de maag (gastritis)
- Ernstige aandoening van de huid die leidt tot rode, vaak jeukende plekjes die lijken op de uitslag bij mazelen en die start bij de ledematen en soms op het gezicht en de rest van het lichaam (erythema multiforme), huidziekte met verdikte schijven rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis), huidaandoening van het gezicht waarbij de neus en wangen abnormaal rood zijn (rosacea), netelroos (jeukende uitslag met bultjes)
- Ontsteking van de spieren wat pijn of stijfheid kan veroorzaken (polymyalgia rheumatica), ontsteking van de gewrichten (arthritis)
- Ontsteking van de nier, nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Pijn, pijn op de borst

**Zelden (kunnen optreden bij 1 op de 1000 mensen)**

- Een ziekte die ontsteking of vergroting van een lymfeklier veroorzaakt (lymfadenitis/ziekte van Kikuchi)
- Een levensbedreigende allergische reactie
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose)
- Blokkade van de galwegen

- Een tijdelijke ontsteking van de zenuwen, wat leidt tot pijn, zwakte en verlamming van de ledematen (Guillain-Barré-syndroom), verlies van de beschermende omhulling rond de zenuwen (demyelinatie), een aandoening waarbij de spieren zwak en snel vermoeid raken (myastheen syndroom)
- Ontsteking van de hersenen
- Veranderingen in het hartritme of de hartslag, afwijkende hartslag, ontsteking van de hartspier
- Ontstekingsziekte van de bloedvaten
- Vocht in de longen
- Zweren in de dunne darm
- Ernstig loslaten van de huid met mogelijk dodelijke afloop (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnson syndroom)
- Ziekte waarbij het immuunsysteem de klieren aanvalt die vocht, zoals tranen en speeksel, aanmaken voor het lichaam (Sjogren's syndroom), pijnlijke spieren, gevoelige spieren of zwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rabdomyolyse)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in **klinische onderzoeken met nivolumab in combinatie met ipilimumab**:

**Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)**

- Te weinig werkende schildklier, wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Ademnood (dyspneu)
- Ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, buikpijn
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- Pijn in de gewrichten (artralgie)
- Zich moe of zwak voelen, koorts

**Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)**

- Ernstige longinfectie (pneumonie), infecties van de bovenste luchtwegen
- Toename in sommige witte bloedcellen
- Allergische reactie, reacties gerelateerd aan de infusie van het geneesmiddel
- Afname in de uitscheiding van hormonen die geproduceerd worden door de bijnieren (klieren die zich boven de nieren bevinden), verminderde functie (hypopituitarisme) of ontsteking (hypofysitis) van de hypofyse die zich aan de basis van de hersenen bevindt, overactieve schildklier (die een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies kan veroorzaken), ontsteking van de schildklier, zwelling van de schildklier
- Dehydratie
- Ontsteking van de lever
- Ontsteking van de zenuwen wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tinteling of brandende pijn in de armen en benen), duizeligheid
- Ontsteking van het oog (wat pijn en roodheid kan veroorzaken), troebel zicht
- Snelle hartslag
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, wat zich kenmerkt door hoesten en moeite met ademen), bloedpropjes, hoesten
- Zweren en koortsblaasjes in de mond (stomatitis), ontsteking van de pancreas (pancreatitis), constipatie, droge mond
- Plekken met veranderde huidskleur (vitiligo), droge huid, roodheid van de huid, ongewoon haarverlies of dunner wordend haar, netelroos (jeukende huiduitslag)
- Pijn in de spieren en botten (musculoskeletale pijn)
- Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Oedeem (zwelling), pijn

### **Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)**

- Bronchitis
- Chronische ziektes geassocieerd met een stijging van ontstekingscellen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose), diabetes
- Een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn veroorzaakt en zwakte en verlamming van de ledematen (Guillain-Barré syndroom); beschadiging van zenuwen die leidt tot gevoelloosheid en zwakte (polyneuropathie); ontsteking van de zenuwen; klapvoet (voetheffersparese); ontsteking van de zenuwen veroorzaakt doordat het lichaam zichzelf aanvalt, wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tintelende of brandende pijn (auto-immun-neuropathie)
- Ontsteking van de hersenen
- Veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, afwijkend hartritme, ontsteking van de hartspier
- Vocht rond de longen
- Darmperforatie, ontsteking van de maag (gastritis), ontsteking van de twaalfvingerige darm
- Huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis);
- Chronische ziekte van de gewrichten (spondyloarthropathie); ziekte waarbij het immuunsysteem de klieren aanvalt die vloeistof voor het lichaam aanmaken, zoals tranen en speeksel (Syndroom van Sjögren), ontsteking van de gewrichten (artritis), pijnlijke spieren, gevoelige spieren of spierzwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rabdomyolyse)
- Ontsteking van de nier
- Pijn op de borst

### **Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen)**

- Ernstig en mogelijk fataal loslaten van de huid (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnson syndroom)

### **Andere bijwerkingen die zijn gemeld (frequentie onbekend) bij alleen nivolumab en nivolumab in combinatie met ipilimumab, zijn o.a.:**

- Een groep van metabolische complicaties die optreden na de kankerbehandeling, gekenmerkt door hoge niveaus van kalium en fosfaat in het bloed en een laag calciumniveau (tumorlysisyndroom)

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een van bovenstaande bijwerkingen heeft. Probeer uw symptomen niet zelf te behandelen.

### **Veranderingen in testresultaten**

OPDIVO alleen of in combinatie met ipilimumab kan verandering veroorzaken in de resultaten van tests die door uw arts worden uitgevoerd. Deze omvatten:

- Abnormale leverfunctietests (toename in de hoeveelheid van de leverenzymen aspartaat, aminotransferase, alanine aminotransferase of alkaline fosfatase in uw bloed, hogere bloedspiegels van het afvalproduct bilirubine)
- Abnormale nierfunctietests (toename in de hoeveelheid creatinine in uw bloed)
- Hoge (hyperglykemie) of lage (hypoglykemie) suikerspiegels in het bloed
- Een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof vervoeren), witte bloedcellen (die belangrijk zijn in het bestrijden van infecties) of bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- Een stijging in het enzym dat vet afbreekt en van het enzym dat zetmeel afbreekt
- Stijging of afname van de hoeveelheid calcium of kalium
- Stijging of afname van de bloedspiegels van magnesium of natrium
- Gewichtsverlies

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en spreiding van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende flacon kan worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur tot 25°C en kamerlicht voor een periode tot 48 uur.

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nivolumab.  
Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg nivolumab.  
Elke flacon bevat hetzij 40 mg (in 4 ml), 100 mg (in 10 ml) of 240 mg (in 240 ml) nivolumab.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride (zie rubriek 2 “OPDIVO bevat natrium”), mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

### Hoe ziet OPDIVO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

OPDIVO concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof voor intraveneuze infusie die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 flacon van 4 ml, 1 flacon van 10 ml of 1 flacon van 24 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Verenigd Koninkrijk

### Fabrikant

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Loc. Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart



Dublin 15  
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb fKft.  
Tel: + 371 67708347

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:****Bereiding en toediening van OPDIVO**

De bereiding moet worden uitgevoerd door hiertoe opgeleid personeel in overeenstemming met richtlijnen voor goede klinische praktijken, met name met betrekking tot aseptis.

**Berekening van de dosis**

Het is mogelijk dat meer dan één injectieflacon OPDIVO-concentraat nodig is om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

Nivolumab als monotherapie:

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht, afhankelijk van de indicatie

Nivolumab in combinatie met ipilimumab:

De **voorgeschreven dosis** voor de patiënt wordt aangeduid in mg/kg. Op basis van deze voorgeschreven dosis berekent u de totale dosis die moet worden toegediend.

- De **totale dosis nivolumab** in mg = het gewicht van de patiënt in kg × de voorgeschreven dosis in mg/kg.
- Het **volume OPDIVO-concentraat** om de dosis te bereiden (ml) = de totale dosis in mg, gedeeld door 10 (de sterkte van het OPDIVO-concentraat is 10 mg/ml).

**Bereiding van de infusie**

**Zorg dat u aseptisch werkt** bij het bereiden van de infusie.

OPDIVO kan op de volgende manieren worden gebruikt voor intraveneuze toediening:

- **zonder verdunning**, na overbrenging in een infuuszak met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit;  
of
- **na verdunning** volgens deze instructies:
  - de uiteindelijke infuusconcentratie moet tussen 1 en 10 mg/ml liggen.
  - de uiteindelijke infuusconcentratie moet tussen 1 en 10 mg/ml liggen.

- het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, mag het totale volume van de infusie niet meer zijn dan 4 ml per kilogram lichaamsgewicht.

OPDIVO-concentraat kan worden verdund met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie; of
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

#### STAP 1

- Controleer het OPDIVO-concentraat op deeltjes of verkleuring. De flacon niet schudden. OPDIVO-concentraat is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Voer de flacon af als de oplossing troebel of verkleurd is, of als deze kleine deeltjes bevat anders dan een paar doorzichtig tot witte deeltjes.
- Trek de vereiste hoeveelheid OPDIVO-concentraat op met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit.

#### STAP 2

- Breng het concentraat over in een steriele, vacuüm glazen fles of infuuszak (PVC of polyolefine).
- Indien van toepassing, verdunnen met het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Om de bereiding te vergemakkelijken, kan het concentraat ook direct worden overgebracht in een voorgevulde zak die het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie bevat.
- De infusie voorzichtig mengen door deze handmatig rond te draaien. Niet schudden.

#### Toediening

OPDIVO-infusie mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.

OPDIVO-infusie **intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 of 60 minuten, afhankelijk van de dosis.**

OPDIVO-infusie mag niet tegelijkertijd met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend. Gebruik een aparte infusielijn voor de infusie.

Gebruik een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm).

OPDIVO-infusie is compatibel met:

- PVC-infuuszakken
- polyolefine infuuszakken
- glazen flessen
- PVC-infusiesets
- inlinefilters met polyethersulfonmembranen met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Na toediening van de dosis de lijn spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

#### Bewaarcondities en houdbaarheid

##### Ongeopende flacon

OPDIVO moet worden **bewaard in de koelkast** (2 °C tot 8 °C). De flacons moeten worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. OPDIVO mag niet in de vriezer worden bewaard.

De ongeopende flacon kan worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur tot 25°C en kamerlicht voor een periode tot 48 uur.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

#### OPDIVO-infusie

De toediening van de OPDIVO-infusie moet binnen 24 uur na bereiding worden voltooid. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de oplossing gedurende maximaal 24 uur in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C en beschermd tegen licht worden bewaard (maximaal 8 van deze 24 uur mag bij kamertemperatuur [20 °C tot 25 °C] en bij daglicht zijn). Andere bewaartijd tijdens gebruik en de omstandigheden waaronder dit gebeurt, zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **Verwijderen**

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.