

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie 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 12 ml bevat 120 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 en adolescenten van 12 jaar en ouder.

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 rubriek 4.4 en 5.1).

Adjuvante behandeling van melanoom

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met stadium IIB of IIC melanoom of melanoom waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC, non-small cell lung cancer)

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie.

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

Neoadjuvante behandeling van NSCLC

OPDIVO is in combinatie met platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor neoadjuvante behandeling van reseceerbare niet-kleincellige longkanker met een hoog risico op terugkeer van de ziekte bij volwassen patiënten met tumoren met PD-L1-expressie $\geq 1\%$ (zie rubriek 5.1 voor selectiecriteria).

Maligne pleuraal mesotheliom (MPM)

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesotheliom.

Niercelcarcinoom (RCC, renal-cell carcinoma)

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

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

OPDIVO is in combinatie met cabozantinib geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

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 terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platinabevattende 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 platinabevattende therapie.

Adjuvante behandeling van urotheelcarcinoom

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC (zie rubriek 5.1).

Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC)

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1).

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma)

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$.

OPDIVO is in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$.

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie.

Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJC, oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer)

OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben (zie rubriek 5.1).

Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GEJ, gastro-oesophageal junction) of oesofagus.

OPDIVO is in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5 .

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.

Testen op PD-L1

Als dit gespecificeerd wordt in de indicatie, dan moet de patiëntenselectie voor de behandeling met OPDIVO op basis van tumor-PD-L1-expressie worden bevestigd door middel van een gevalideerde test (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

OPDIVO als monotherapie

De aanbevolen dosis OPDIVO is of 240 mg nivolumab iedere 2 weken **of** 480 mg iedere 4 weken, afhankelijk van de indicatie en populatie (zie rubriek 5.1 en 5.2), zoals weergegeven in tabel 1.

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

Indicatie*	Aanbevolen dosis en infusietijd
Melanoom (gevorderd, of adjuvante behandeling)	Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg): 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten, of gedurende 30 minuten (adjuvante behandeling melanoom, zie rubriek 5.1)
	Adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg): 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 6 mg/kg iedere 4 weken gedurende 60 minuten
Niercelcarcinoom Spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC) (adjuvante behandeling)	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten
Carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (adjuvante behandeling)	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten voor de eerste 16 weken, gevolgd door 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten
Niet-kleincellige longkanker Klassiek Hodgkin-lymfoom Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied Urotheelcarcinoom Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten

*Zoals per monotherapie indicatie in sectie 4.1.

Als patiënten met melanoom, RCC, OC, of GEJC of MIUC (adjuvante behandeling) overgezet moeten worden van het schema 240 mg iedere 2 weken naar het schema 480 mg iedere 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 iedere 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

Voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg is de aanbevolen dosis 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 iedere 2 weken **of** als 480 mg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1 en 5.2), 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.

Voor adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg is de aanbevolen dosis 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 3 mg/kg iedere 2 weken **of** als 6 mg/kg iedere 4 weken (zie rubriek 5.1 en 5.2), 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 3 mg/kg iedere 2 weken wordt gebruikt; **of**
- 6 weken na de laatste toediening van de combinatie nivolumab en ipilimumab als er 6 mg/kg iedere 4 weken wordt gebruikt.

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

	Combinatie-fase iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli	Monotherapie-fase
Nivolumab	Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: 1 mg/kg gedurende 30 minuten	Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg): 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten Adolescenten (12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg): 3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 6 mg/kg iedere 4 weken gedurende 60 minuten
Ipilimumab	Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: 3 mg/kg gedurende 30 minuten	-

Maligne pleuraal mesotheliom

De aanbevolen dosis is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab, iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. De behandeling wordt tot 24 maanden voortgezet bij patiënten zonder ziekteprogressie.

Niercelcarcinoom en dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom

De aanbevolen dosering is 3 mg/kg nivolumab in combinatie met 1 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 iedere 2 weken **of** als 480 mg iedere 4 weken (alleen RCC), zoals weergegeven in tabel 3. 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 (alleen RCC).

Tabel 3: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij RCC en dMMR of MSI-H CRC

	Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli	Monotherapie-fase
Nivolumab	3 mg/kg gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten (alleen RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg gedurende 30 minuten	-

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom

De aanbevolen dosering van nivolumab is of 3 mg/kg nivolumab iedere 2 weken of 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. Het wordt aanbevolen om de behandeling te blijven voort zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

OPDIVO in combinatie met cabozantinib

Niercelcarcinoom

De aanbevolen dosering is 240 mg nivolumab iedere 2 weken intraveneus toegediend of 480 mg iedere 4 weken toegediend in combinatie met 40 mg cabozantinib iedere dag oraal toegediend.

Tabel 4: Aanbevolen dosis en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met orale toediening van cabozantinib bij RCC

	Combinatie-fase
Nivolumab	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten
Cabozantinib	40 mg eenmaal daags

OPDIVO in combinatie met ipilimumab en chemotherapie

Niet-kleincellige longkanker

De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platinabevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend. Na afronden van 2 cycli van chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken. Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

OPDIVO in combinatie met chemotherapie

Neoadjuvante behandeling van niet-kleincellige longkanker

De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken in 3 cycli intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1).

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom

De aanbevolen dosering van nivolumab is 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab te blijven voortzetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus

De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie of 240 mg nivolumab iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

Duur van de behandeling

De behandeling met OPDIVO, zowel als monotherapie als in combinatie met ipilimumab of andere therapeutische middelen, moet worden voortgezet zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen (en tot de maximale duur van de behandeling, indien gespecificeerd voor een indicatie).

Voor adjuvante behandeling is de maximale behandelduur met OPDIVO 12 maanden.

Bij de behandeling met OPDIVO in combinatie met cabozantinib moet OPDIVO worden voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. Cabozantinib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van cabozantinib.

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 of nivolumab in combinatie met ipilimumab 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 voor OPDIVO als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen. 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 5. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4. Wanneer nivolumab in combinatie wordt gegeven met andere therapeutische middelen, zie de SmPC van deze andere therapeutische combinatiemiddelen voor dosering.

Tabel 5: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor OPDIVO of OPDIVO in combinatie

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Behandelingswijziging
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	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
	- OPDIVO monotherapie	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Behandeling definitief staken
Graad 4 diarree of colitis	Behandeling definitief staken	

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernst	Behandelingswijziging
Immuungerelateerde hepatitis NB: zie de doseerrichtlijnen onder deze tabel voor RCC-patiënten met verhoging van leverenzymen die worden behandeld met OPDIVO in combinatie met cabozantinib.	Graad 2 verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine	Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroïden, 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 creatinewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroïden voltooid is
	Graad 4 creatinineverhoging	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde endocrinopathieën	Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis Graad 2 bijnierinsufficiëntie Graad 3 diabetes	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroïden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie ^b zolang er geen symptomen aanwezig zijn
	Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 diabetes	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde huidreacties	Graad 3 rash	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroïden voltooid is
	Graad 4 rash	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde myocarditis	Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)	Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4)
	Graad 2 myocarditis	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroïden voltooid is ^b
Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 3 of 4 myocarditis	Behandeling definitief staken
	Graad 3 (voor het eerst opgetreden)	Onderbreek dosis/doses
Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroïden 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).

- ^a Staak de behandeling definitief als graad 3 diarree of colitis optreedt tijdens de tweede fase van de behandeling (nivolumab als monotherapie) die volgt na de combinatiebehandeling.
- ^b Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn beschreven in rubriek 4.4.
- ^c De veiligheid van het opnieuw starten van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuungerelateerde myocarditis hadden, is niet bekend.

OPDIVO als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen 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 de patiënt krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van OPDIVO (zie ook de bijsluiters).

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.

Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met chemotherapie, raadpleeg dan ook de SmPC van de andere therapeutische combinatiemiddelen met betrekking tot de dosering. Als één van de middelen wordt gestaakt, dan kunnen de andere middelen worden voortgezet. Als de toediening wordt hervat na een vertraging, dan kan ofwel de combinatiebehandeling, OPDIVO monotherapie of alleen chemotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.

OPDIVO in combinatie met cabozantinib bij RCC

Als OPDIVO gebruikt wordt in combinatie met cabozantinib, zijn de aanpassingen in de behandeling in tabel 5 ook van toepassing op OPDIVO. Aanvullend hierop geldt het volgende voor stijgingen in leverenzymen bij RCC-patiënten die behandeld worden met OPDIVO in combinatie met cabozantinib:

- Als ALAT of ASAT > 3 keer ULN maar ≤ 10 keer ULN zonder gelijktijdig totaal bilirubine ≥ 2 keer ULN, moeten zowel OPDIVO als cabozantinib worden gestaakt tot deze bijwerkingen zijn verminderd naar graad 0-1. Behandeling met corticosteroiden kan worden overwogen. Na herstel kan opnieuw blootstellen aan één middel of opnieuw blootstellen aan beide middelen worden overwogen. Zie de SmPC van cabozantinib bij opnieuw blootstellen aan cabozantinib.
- Als ALAT of ASAT > 10 keer ULN of > 3 keer ULN met gelijktijdig totaal bilirubine ≥ 2 keer ULN, moeten zowel OPDIVO als cabozantinib permanent worden gestaakt en kan behandeling met corticosteroiden worden overwogen.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van OPDIVO bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld, behalve bij adolescenten van 12 jaar en ouder met melanoom. De momenteel beschikbare gegevens over OPDIVO als monotherapie of in combinatie met ipilimumab zijn beschreven in rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis OPDIVO nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

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, 2, 3 en 4). De infusie moet via een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding met een poriegrootte van 0,2-1,2 μm 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 en/of chemotherapie moet OPDIVO als eerste gegeven worden, gevolgd door ipilimumab (indien van toepassing) en daarna door chemotherapie 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

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Beoordelen van de PD-L1-status

Bij het beoordelen van de PD-L1-status van de tumor, is het belangrijk dat dat gebeurt op basis van een gevalideerde en robuuste methodologie.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Wanneer nivolumab wordt gebruikt in combinatie met ipilimumab, zie de SmPC van de andere combinatiemiddelen voordat de behandeling wordt geïnitieerd. Immuungerelateerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend in combinatie met ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. Immuungerelateerde bijwerkingen traden op met vergelijkbare frequenties wanneer OPDIVO werd toegediend in combinatie met cabozantinib, als bij nivolumab als monotherapie. Daarom gelden de richtlijnen voor immuungerelateerde bijwerkingen zoals hieronder beschreven voor de OPDIVO-component in de combinatie, behalve wanneer specifiek vermeld. 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). Immuungerelateerde bijwerkingen die optreden in meer dan één lichaamsdeel kunnen gelijktijdig ontstaan.

Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder 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 (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten voortdurend 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 staken 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 moet 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, is met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen 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 met 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. Infectie met/reactivatie van het cytomegalovirus (CMV) is gemeld bij patiënten met corticosteroid refractaire immuungerelateerde colitis. Infectieuze en andere etiologieën voor diarree moeten worden uitgesloten, derhalve dienen geschikte laboratoriumonderzoeken en additionele onderzoeken te worden uitgevoerd. Indien de diagnose van corticosteroid refractaire immuungerelateerde colitis wordt bevestigd, dient te worden overwogen om een alternatief immunosuppressief middel toe te voegen aan de behandeling met corticosteroiden, of om de corticosteroiden te vervangen.

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 dient 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 tekenen en symptomen van hepatitis, zoals verhoogde transaminasen en totaal bilirubine. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën 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 tekenen 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 met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klinische tekenen 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 tekenen 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. Corticosteroiden 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 corticosteroiden. 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 corticosteroiden 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 corticosteroid 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. Corticosteroiden 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 corticosteroiden, 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 rash 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 rash en worden gestaakt in geval van een graad 4 rash. Ernstige rash moet worden behandeld met hoge doseringen corticosteroiden 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 tekenen 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-immuun neuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens), Guillain-Barré-syndroom, myasthenia gravis, myastheen syndroom, aseptische meningitis, encefalitis, gastritis, sarcoïdose, duodenitis, myositis, myocarditis rbdomyolyse en myelitis. Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld van Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom en hypoparathyreoïdie en niet-infectieuze cystitis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

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 corticosteroiden te worden toegediend. Na verbetering mag nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden. 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.

Gevalen van myotoxiciteit (myositis, myocarditis en rbdomyolyse) zijn gemeld met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab, sommige daarvan met fatale afloop. Als een patiënt tekenen en symptomen van myotoxiciteit ontwikkelt, 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.

De diagnose van myocarditis vereist een hoge verdenkingsindex. Patiënten met cardiale of cardio-pulmonale symptomen moeten worden beoordeeld op potentiële myocarditis. Bij verdenking van myocarditis, dient direct te worden gestart met een hoge dosis steroïden (prednison 1 tot 2 mg/kg/dag of methylprednisolon 1 tot 2 mg/kg/dag) en dient er direct een cardiologische consultatie met uitgebreide diagnostiek te worden gestart volgens de huidige klinische richtlijnen. Wanneer de diagnose myocarditis wordt vastgesteld, dient nivolumab in combinatie met ipilimumab te worden onderbroken of permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Afstoting van een solide 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 solide orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met nivolumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) is waargenomen bij behandeling met nivolumab als monotherapie en nivolumab in combinatie met ipilimumab. Voorzichtigheid is geboden wanneer nivolumab wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met ipilimumab. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden ingesteld.

Infuusreacties

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

Ziekte-specifieke voorzorgen

Gevorderd melanoom

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen, auto-immuunziekte en patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressiva voorafgaand aan deelname aan het onderzoek werden uitgesloten van deelname aan de klinische registratiestudies met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Patiënten met oog-/uveamelanoom werden uitgesloten van deelname aan klinische registratiestudies 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). Patiënten met een baseline performance score van 2, behandelde leptomeningeale metastasen, oog-/uveamelanoom, auto-immuunziekte en patiënten die een graad 3-4 bijwerking hadden gehad die gerelateerd was aan eerdere anti-CTLA-4-behandeling, werden geïnccludeerd in studie CA209172 (zie rubriek 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten die een systemische immunosuppressieve behandeling ontvingen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en over patiënten met actieve hersen- of leptomeningeale metastasen, 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).

Adjuvante behandeling van melanoom

Er zijn geen gegevens beschikbaar over adjuvante behandeling van melanoom bij patiënten met de volgende risicofactoren (zie rubrieken 4.5 en 5.1):

- patiënten met een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis, of een andere aandoening waarbij systemische behandeling met corticosteroiden (dagelijks ≥ 10 mg prednison of equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie nodig was,
- patiënten die eerder waren behandeld voor melanoom (met uitzondering van patiënten die ≥ 6 maanden voor randomisatie een chirurgische ingreep, adjuvante radiotherapie na

- neurochirurgische resectie voor laesies van het centrale zenuwstelsel en eerdere adjuvante behandeling met interferon hadden ondergaan),
- patiënten die eerder waren behandeld met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-CTLA-4-antilichaam (waaronder ipilimumab of met ieder ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel co-stimulatie of checkpointpathways),
 - patiënten jonger dan 18 jaar.

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.

Niet-kleincellige longkanker

Eerstelijnsbehandeling van NSCLC

Patiënten met actieve auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte, medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immuunsuppressie nodig was, actieve (onbehandelde) hersenmetastasen, die eerder systemische behandeling kregen voor gevorderde ziekte, of die sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-translocaties hadden, werden uitgesloten van deelname aan de registratiestudie bij eerstelijnsbehandeling van NSCLC (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten moet nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige baten-risicoanalyse per individuele patiënt.

Behandeling van NSCLC na eerdere chemotherapie

Patiënten met een baseline performance score ≥ 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 registratiestudies naar NSCLC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Patiënten met een baseline performance score van 2, werden geïnccludeerd in studie CA209171 (zie rubriek 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over patiënten met auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte, actieve hersenmetastasen en patiënten die een systemische immunosuppressieve behandeling ontvingen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, 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).

Neoadjuvante behandeling van NSCLC

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , actieve auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte, medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was, inoperabele of gemetastaseerde ziekte, die eerder een antikankerbehandeling kregen voor reseceerbare ziekte, of met bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties, werden uitgesloten van deelname aan de pivotale studie naar neoadjuvante behandeling van reseceerbare NSCLC (zie rubriek 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met chemotherapie met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

Maligne pleuraal mesothelioom

Patiënten met primitief peritoneaal, pericardiaal, testis- of tunica vaginalis mesothelioom, interstitiële longziekte, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was en hersenmetastasen (tenzij operatief gereceerd of behandeld met stereotaxische radiotherapie en geen evolutie binnen 3 maanden vóór inclusie in de studie) werden uitgesloten van deelname aan de pivotale studie naar eerstelijnsbehandeling van MPM (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met

ipilimumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na een zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

Niercelcarcinoom

Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab

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

Nivolumab in combinatie met cabozantinib

Patiënten met actieve hersenmetastasen, auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immuunsuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de klinische studies met nivolumab in combinatie met cabozantinib (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met cabozantinib met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis

Wanneer nivolumab in combinatie met cabozantinib werd gegeven, werden hogere aantallen graad 3 en 4 ALAT- en ASAT-verhogingen gemeld in vergelijking met nivolumab monotherapie bij patiënten met gevorderd RCC (zie rubriek 4.8). Leverenzymen moeten vóór aanvang en periodiek gedurende de behandeling worden gecontroleerd. De richtlijnen voor medische behandeling voor beide geneesmiddelen moeten worden gevolgd (zie rubriek 4.2 en zie de SmPC van cabozantinib).

Klassiek Hodgkin lymfoom

Patiënten met actieve auto-immuunziekte en symptomatische interstitiële longziekte werden uitgesloten van deelname aan klinische studies met cHL (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 individuele basis.

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

Er zijn gevallen van acute “graft-versus-host-disease” (GVHD) en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM, transplant related mortality) waargenomen tijdens de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HSCT hebben ondergaan na eerdere blootstelling aan nivolumab. Per geval dient 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 ≥ 2 actieve hersenmetastasen of leptomenigeale 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 platinabevattende behandeling en hoge tumorlast.

Urotheelcarcinoom

Behandeling van gevorderd urotheelcarcinoom

Patiënten met een baseline performance score ≥ 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 urotheelcarcinoom (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 individuele basis.

Adjuvante behandeling van urotheelcarcinoom

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 (met uitzondering van patiënten met een baseline performance score van 2 die geen cisplatine-bevattende neoadjuvante chemotherapie hadden ontvangen en niet in aanmerking kwamen voor adjuvante chemotherapie met cisplatine), bewijs van aanwezige ziekte na chirurgie, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken naar urotheelcarcinoom (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 individuele basis.

dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom

Patiënten met een baseline performance score ≥ 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 dMMR of MSI-H gemetastaseerd CRC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met ipilimumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op individuele basis.

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom

Eerstelijnsbehandeling van OSCC

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was, of met een hoog risico op bloedingen of fistels als gevolg van aantoonbare doorbraak van de tumor naar organen grenzend aan het oesofaguscarcinoom, werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar OSCC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met ipilimumab of chemotherapie met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

In het onderzoek voor eerstelijnsbehandeling van OSCC werd binnen 4 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken met chemotherapie. Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab in combinatie met ipilimumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte (zie rubriek 5.1).

Behandeling van OSCC na eerdere eerstelijnsbehandeling met chemotherapie

Het grootste gedeelte van beschikbare klinische data voor oesofaguscarcinoom is afkomstig van patiënten van Aziatische origine (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , met symptomatische hersenmetastasen of die daarvoor behandeld moesten worden, patiënten met een schijnbare tumorinvasie in organen aangrenzend aan de oesofagus (bijvoorbeeld de aorta of luchtwegen), met een actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was,

werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar OSCC (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie na zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met OSCC. Er werd een hoger aantal overlijdens waargenomen binnen 2,5 maand na randomisatie bij nivolumab vergeleken met chemotherapie. Er werd(en) geen specifieke factor(en) gevonden, die in verband kon(den) worden gebracht met vroege overlijdens (zie rubriek 5.1).

Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , die geen gelijktijdige chemoradiotherapie (CRT) ondergingen voorafgaand aan de operatie, met reseceerbare stadium IV-ziekte, actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar OC en GEJC (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie na zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus

Patiënten met een ECOG baseline performance score ≥ 2 , onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel, actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus (zie rubriek 4.5 en 5.1). Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met chemotherapie met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populatie na zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

Patiënten met een bekende HER2-positieve status werden uitgesloten van deelname aan onderzoek CA209649. Patiënten waarbij de status niet bepaald was, konden wel deelnemen aan het onderzoek en vertegenwoordigden 40,3% van de patiënten (zie rubriek 5.1).

Patiënten op een gecontroleerd natriumarm dieet

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,5 mg) natrium. Dit geneesmiddel bevat 10 mg natrium per flacon van 4 ml, 25 mg natrium per flacon van 10 ml, 30 mg natrium per flacon van 12 ml, of 60 mg natrium per flacon van 24 ml. Dit komt overeen met respectievelijk 0,5%, 1,25%, 1,5% of 3% van de door WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Waarschuwingskaart voor de patiënt

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 de patiënt 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. Aangezien 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 corticosteroiden 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 embryofoetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG4 is bekend dat het de placentabarrière 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 wordt 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

Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. 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

Nivolumab als monotherapie (zie rubriek 4.2)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gepoolde dataset van nivolumab als monotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 4646) met een minimale follow-up tussen 2,3 en 28 maanden waren de meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) vermoeidheid (44%), pijn aan het skeletspierstelsel (28%), diarree (26%), rash (24%), hoesten (22%), misselijkheid (22%), pruritus (19%), verminderde eetlust (17%), artralgie (17%), constipatie (16%), dyspneu (16%), buikpijn (15%), bovensteluchtweginfectie (15%), pyrexie (13%), hoofdpijn (13%), anemie (13%) en braken (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 44%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel. Met een minimale follow-up van 63 maanden in NSCLC zijn er geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

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 = 4646) zijn weergegeven in tabel 6. 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 6: Bijwerkingen bij nivolumab als monotherapie

Nivolumab monotherapie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	bovensteluchtweginfectie
Vaak	pneumonie ^a , bronchitis
Soms	aseptische meningitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zelden	histiocytair necrotiserende lymfadenitis (ziekte van Kikuchi)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	lymfopenie ^b , anemie ^{b,i} , leukopenie ^b , neutropenie ^{a,b} , trombocytopenie ^b
Soms	eosinofilie
Niet bekend	hemofagocytair lymfocytose
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	infusiegerelateerde reactie (waaronder cytokineafgiftesyndroom), overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie)
Soms	sarcoïdose
Niet bekend	afstoting van een solide orgaantransplantaat ^f
Endocriene aandoeningen	
Vaak	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyreoiditis
Soms	bijnierinsufficiëntie ^j , hypopituitarisme, hypofysitis, diabetes mellitus
Zelden	diabetische ketoacidose, hypoparathyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	verminderde eetlust, hyperglykemie ^b
Vaak	dehydratie, gewichtsverlies, hypoglykemie ^b
Soms	metabole acidose
Niet bekend	tumorlysisyndroom ^g
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	perifere neuropathie, duizeligheid
Soms	polyneuropathie, auto-immuunneuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens)
Zelden	Guillain-Barré-syndroom, demyelinisatie, myastheen syndroom, encefalitis ^{a,k}
Niet bekend	myelitis (inclusief myelitis transversa)
Oogaandoeningen	
Vaak	wazig zien, droge ogen
Soms	uveïtis
Niet bekend	Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom ^f
Hartaandoeningen	
Vaak	tachycardie, atriumfibrilleren
Soms	myocarditis ^a , pericardiale aandoeningen ^h , aritmie (waaronder ventriculaire aritmie)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypertensie
Zelden	vasculitis

Nivolumab monotherapie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	dyspneu ^a , hoesten
Vaak	pneumonitis ^a , pleurale effusie
Soms	longinfiltratie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie
Vaak	colitis ^a , stomatitis, droge mond
Soms	pancreatitis, gastritis
Zelden	duodenumulcus
Lever- en galaandoeningen	
Soms	hepatitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash ^c , pruritus
Vaak	vitiligo, droge huid, erythema, alopecia
Soms	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urticaria
Zelden	toxische epidermale necrolyse ^{a,d} , Stevens-Johnson-syndroom ^a
Niet bekend	lichen sclerosus ^g , andere lichen-aandoeningen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	pijn aan het skeletspierstelsel ^c , artralgie
Vaak	artritis
Soms	polymyalgia rheumatica
Zelden	syndroom van Sjögren, myopathie, myositis (waaronder polymyositis) ^a , rabdomyolyse ^{a,d}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	nierfalen (waaronder acute nierschade) ^a
Zelden	tubulo-interstitiële nefritis, niet-infectieuze cystitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, pyrexie
Vaak	pijn, pijn op de borst, oedeem ^l
Onderzoeken^b	
Zeer vaak	verhoogd ASAT, hyponatriëmie, hypoalbuminemie, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde creatine, verhoogd ALAT, verhoogd lipase, hyperkaliëmie, verhoogde amylase, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypercalciëmie
Vaak	verhoogd totaal bilirubine, hypernatriëmie, hypermagnesiëmie

Frequenties van bijwerkingen zoals weergegeven in tabel 6 zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan nivolumab alleen, de onderliggende ziekte zou ook kunnen hebben bijgedragen.

^a Er zijn gevallen gemeld met fatale afloop in afgeronde of lopende klinische onderzoeken

^b 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.

^c Rash is een samengevoegde term die maculopapuleuze uitslag, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag, folliculaire uitslag, maculeuze uitslag, morbilliforme uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, vesiculaire uitslag, exfoliatieve uitslag, dermatitis, dermatitis acneïform, allergische dermatitis, atopische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, psoriasiforme dermatitis, geneesmiddelen-eruptie en pemfigoïd omvat.

^d Ook gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde dataset. De frequentie is gebaseerd op de blootstelling in het gehele programma.

^e Pijn in het skeletspierstelsel is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierongemak, myalgie, intercostale myalgie, nekpijn, pijn in extremiteiten en spinale pijn omvat.

^f Gebeurtenis na het in de handel brengen (zie ook rubriek 4.4)

^g Gemeld in klinische onderzoeken en in post-marketing setting.

^h Pericardiale aandoeningen is een samengevoegde term die pericarditis, pericardiale effusie, harttamponnade en het syndroom van Dressler omvat.

ⁱ Anemie is een samengevoegde term die, naast andere oorzaken, hemolytische anemie en auto-immuun anemie hemoglobine verlaagd, ijzerdeficiëntieanemie en rodebloedceltelling verlaagd omvat.

- ^j Omvat bijnierinsufficiënte, acute bijnierschorsinsufficiënte en secundaire bijnierschorsinsufficiënte.
- ^k Omvat encefalitis en limbische encefalitis.
- ^l Oedeem is een samengevoegde term die gegeneraliseerd oedeem, oedeem perifeer, perifere zwelling en zwelling omvat.

Nivolumab in combinatie met andere therapeutische middelen (zie rubriek 4.2)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Als nivolumab toegediend wordt in combinatie, zie de SmPC van de andere therapeutische middelen voor aanvullende informatie over het veiligheidsprofiel vóór aanvang van de behandeling.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie)

In de gepoolde dataset van nivolumab toegediend in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) bij verschillende tumortypes (n = 2094) met minimale follow-up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artralgie (19%), buikpijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteluchtweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% van de bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van $\geq 10\%$ hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 360 mg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van $\geq 10\%$ hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie).

Nivolumab in combinatie met chemotherapie

In de gepoolde dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 1268), met een minimale follow-up van 12,1 tot 20 maanden voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC, of na 3 cycli van behandeling voor reseceerbare NSCLC, waren de vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) misselijkheid (51%), perifere neuropathie (39%), vermoeidheid (39%), diarree (33%), verminderde eetlust (33%), constipatie (31%), braken (27%), stomatitis (22%), buikpijn (21%), rash (18%), pyrexie (17%), skeletspierstelselpijn (16%), hoesten (13%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (12%), en hypoalbuminemie (11%). De incidentie van graad 3-5 bijwerkingen was 71% voor nivolumab in combinatie met chemotherapie, waarvan 1,2% bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan nivolumab in combinatie met chemotherapie. Mediane duur van de behandeling was 6,44 maanden (95%-BI: 5,95, 6,80) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie en 4,34 maanden (95%-BI: 4,04, 4,70) voor chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC. Voor reseceerbare NSCLC kreeg drieënnegentig procent (93%) van de patiënten 3 cycli van nivolumab in combinatie met chemotherapie.

Nivolumab in combinatie met cabozantinib

In de dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken in combinatie met cabozantinib 40 mg eenmaal daags bij RCC (n = 320), met een minimale follow-up van 16,0 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) diarree (64,7%), vermoeidheid (51,3%), palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (40,0%), stomatitis (38,8%), pijn in het skeletspierstelsel (37,5%), hypertensie (37,2%), rash (36,3%), hypothyreoïdie (35,6%), verminderde eetlust (30,3%), misselijkheid (28,8%), buikpijn (25,0%), dysgeusie (23,8%), bovensteluchtweginfectie (20,6%), hoesten (20,6%), pruritus (20,6%), arthralgie (19,4%), braken (18,4%), dysfonie (17,8%), hoofdpijn (16,3%), dyspepsie (15,9%), duizeligheid (14,1%), constipatie (14,1%), pyrexie (14,1%), oedeem (13,4%), spierspasmen (12,2%), dyspneu (11,6%), proteïnurie (10,9%) en hyperthyreoïdie (10,0%).

De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 78%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld werden in de gepoolde dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) (n = 2094), nivolumab in combinatie met chemotherapie (n = 1268) en nivolumab in combinatie met cabozantinib (n = 320) zijn weergegeven in tabel 7. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare post-marketinggegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Tabel 7: Bijwerkingen van nivolumab in combinatie met andere therapeutische middelen

	Combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie)	Combinatie met chemotherapie	Combinatie met cabozantinib
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Zeer vaak	bovensteluchtweginfectie		bovensteluchtweginfectie
Vaak	pneumonie, bronchitis, conjunctivitis	bovensteluchtweginfectie, pneumonie ^a	pneumonie
Zelden	aseptische meningitis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak	anemie ^{b,i} , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b	neutropenie ^b , anemie ^{b,i} , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , trombocytopenie ^b	anemie ^b , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b
Vaak	eosinofilie	febriële neutropenie ^a	eosinofilie
Soms	febriële neutropenie	eosinofilie	
Niet bekend	hemofagocytair lymfocytose		
Immuunsysteemaandoeningen			
Vaak	infusiegerelateerde reactie (waaronder cytokineafgiftesyndroom), overgevoeligheid	overgevoeligheid, infusiegerelateerde reactie (waaronder cytokineafgiftesyndroom)	overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie)
Soms			infusiegerelateerde overgevoeligheidsreactie
Zelden	sarcoïdose		
Niet bekend	afstoting van een solide orgaantransplantaat ^f		

	Combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie)	Combinatie met chemotherapie	Combinatie met cabozantinib
Endocriene aandoeningen			
Zeer vaak	hypothyreoïdie		hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie
Vaak	hyperthyreoïdie, thyroïditis, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, hypopituïtarisme, diabetes mellitus	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie	bijnierinsufficiëntie
Soms	diabetische ketoacidose	bijnierinsufficiëntie, thyroïditis, hypopituïtarisme, diabetes mellitus	hypofysitis, thyroïditis
Zelden	hypoparathyreoïdie	hypofysitis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	verminderde eetlust, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	verminderde eetlust, hypoalbuminemie, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	verminderde eetlust, hypoglykemie ^b , hyperglykemie ^b , gewichtsverlies
Vaak	dehydratie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, gewichtsverlies	hypofosfatemie	dehydratie
Soms	metabole acidose		
Zelden		tumorlyssyndroom	
Niet bekend	tumorlyssyndroom ^g		
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	hoofdpijn, duizeligheid	perifere neuropathie	dysgeusie, duizeligheid, hoofdpijn
Vaak	perifere neuropathie	paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn	perifere neuropathie
Soms	polyneuropathie, peroneale zenuwverlamming, auto-immuun neuropathie (waaronder parese van de nervus facialis en de nervus abducens), encefalitis, myasthenia gravis		auto-immuun encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, myastheen syndroom
Zelden	Guillain-Barré-syndroom, neuritis, myelitis (inclusief myelitis transversa)	Guillain-Barré-syndroom, encefalitis	
Niet bekend		myelitis (inclusief myelitis transversa)	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Vaak			tinnitus
Oogaandoeningen			
Vaak	wazig zien, droge ogen	droge ogen, wazig zien	droge ogen, wazig zien
Soms	uveïtis, episcleritis	uveïtis	uveïtis
Zelden	Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom		

	Combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie)	Combinatie met chemotherapie	Combinatie met cabozantinib
Hartaandoeningen			
Vaak	tachycardie, atriumfibrilleren	tachycardie, atriumfibrilleren	atriumfibrilleren, tachycardie
Soms	myocarditis ^a , aritmie (waaronder ventriculaire aritmie) ^a , bradycardie	myocarditis	myocarditis
Niet bekend	pericardiale aandoeningen ^h		
Bloedvataandoeningen			
Zeer vaak			hypertensie
Vaak	hypertensie	trombose ^{a,j} , hypertensie, vasculitis	trombose ⁱ
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Zeer vaak	hoesten, dyspneu	hoest	dysfonie, dyspneu, hoesten
Vaak	pneumonitis ^a , pulmonale embolie ^a , pleurale effusie	pneumonitis ^a , dyspneu	pneumonitis, longembolie, pleurale effusie, bloedneus
Maagdarmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie	diarree ^a , stomatitis, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie	diarree, braken, misselijkheid, constipatie, stomatitis, buikpijn, dyspepsie
Vaak	colitis ^a , pancreatitis, stomatitis, gastritis, droge mond	colitis, droge mond	colitis, gastritis, orale pijn, droge mond, aambeien
Soms	duodenitis	pancreatitis	pancreatitis, perforatie van de dunne darm ^a , glossodynie
Zelden	darmperforatie ^a		
Lever- en galaandoeningen			
Vaak	hepatitis		hepatitis
Soms		hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	rash ^c , pruritus	rash ^c	palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, rash ^c , pruritus
Vaak	alopecia, vitiligo, urticaria, droge huid, erytheem	palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, pruritus, hyperpigmentatie van de huid, alopecia, droge huid, erytheem	alopecia, droge huid, erytheem, veranderingen in haarkleur
Soms	Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, psoriasis		psoriasis, urticaria
Zelden	toxische epidermale necrolyse ^{a,d} , lichen sclerosus, andere lichen-aandoeningen		
Niet bekend			lichen sclerosus, andere lichen-aandoeningen

	Combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie)	Combinatie met chemotherapie	Combinatie met cabozantinib
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen			
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn ^c , artralgie	skeletspierstelselpijn ^c	skeletspierstelselpijn ^c , artralgie, spierspasmen
Vaak	spierspasmen, spierzwakte, artritis	artralgie, spierzwakte	artritis
Soms	polymyalgia rheumatica, myopathie, myositis (waaronder polymyositis) ^a		myopathie, osteonecrose van de kaak, fistels
Zelden	spondyloarthropathie, syndroom van Sjögren, rabdomyolyse ^a		
Nier- en urinewegaandoeningen			
Zeer vaak			proteïnurie
Vaak	nierfalen (waaronder acute nierschade) ^a	nierfalen ^a	nierfalen, acute nierschade
Soms	tubulo-interstitiële nefritis, nefritis	niet-infectieuze cystitis	nefritis
Zelden	niet-infectieuze cystitis	nefritis	niet-infectieuze cystitis ^g
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	vermoeidheid, pyrexie, oedeem (waaronder perifeer oedeem)	vermoeidheid, pyrexie, oedeem (waaronder perifeer oedeem)	vermoeidheid, pyrexie, oedeem
Vaak	borstkaspijn, pijn, koude rillingen	malaise	pijn, borstkaspijn
Onderzoeken			
Zeer vaak	verhoogde alkalische fosfatase ^b , verhoogde ASAT ^b , verhoogde ALAT ^b , verhoogd totaal bilirubine ^b , verhoogd creatinine ^b , verhoogde amylase ^b , verhoogde lipase ^b , hyponatriëmie ^b , hyperkaliëmie ^b , hypokaliëmie ^b , hypercalciëmie ^b , hypocalciëmie ^b	hypocalciëmie ^b , verhoogde transaminasen ^b , hyponatriëmie ^b , verhoogde amylase ^b , hypomagnesiëmie ^b , verhoogde alkalische fosfatase ^b , hypokaliëmie ^b , verhoogd creatinine ^b , verhoogde lipase ^b , hyperkaliëmie ^b , verhoogd totaal bilirubine ^b	verhoogde alkalische fosfatase ^b , verhoogde ALAT ^b , verhoogde ASAT ^b , verhoogd totaal bilirubine ^b , verhoogd creatinine ^b , verhoogde amylase ^b , verhoogde lipase ^b , hypokaliëmie ^b , hypomagnesiëmie ^b , hyponatriëmie ^b , hypocalciëmie ^b , hypercalciëmie ^b , hypofosfatiëmie ^b , hyperkaliëmie ^b , hypermagnesiëmie ^b , hypernatriëmie ^b
Vaak	hypernatriëmie ^b , hypermagnesiëmie ^b , verhoogd thyroïdstimulerend hormoon, verhoogde gammaglutamyltransferase	hypernatriëmie ^b , hypercalciëmie ^b , hypermagnesiëmie ^b	verhoogd bloedcholesterol, hypertriglyceridemie

De in tabel 7 weergegeven frequenties van bijwerkingen zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan nivolumab alleen of in combinatie met andere therapeutische middelen. De onderliggende ziekte of het geneesmiddel dat in combinatie werd gebruikt, kunnen hebben bijgedragen.

^a Er zijn gevallen gemeld met fatale afloop in afgeronde of lopende klinische onderzoeken.

^b 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.

^c Rash is een samengevoegde term, die maculopapulaire uitslag, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag, folliculaire uitslag, maculaire uitslag, morbilliforme uitslag, papulaire uitslag, pustulaire uitslag, papulosquameuze uitslag,

vesiculaire uitslag, generaliseerde uitslag, exfoliatieve uitslag, dermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, atopische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, psoriasiforme dermatitis, genesmiddeleruptie, nodulaire uitslag en pemfigoïd omvat.

- ^d Ook gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde dataset. De frequentie is gebaseerd op de blootstelling in het gehele programma.
- ^e Skeletspierstelselpijn is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierongemak, myalgie, intercostale myalgie, nekpijn, pijn in extremiteiten en spinale pijn omvat.
- ^f Gebeurtenis na het in de handel brengen (zie ook rubriek 4.4).
- ^g Gemeld in klinische studies en in de post-marketing setting.
- ^h Pericardiale aandoeningen is een samengevoegde term die pericarditis, pericardiale effusie, harttamponnade en het syndroom van Dressler omvat.
- ⁱ Anemie is een samengevoegde term die, naast andere oorzaken, hemolytische anemie en auto-immuun anemie, hemoglobine verlaagd, ijzerdeficiëntieanemie en verlaagde rodebloedceltelling omvat.
- ^j Trombose is een samengevoegde term die portale veneuze trombose, pulmonale veneuze trombose, longtrombose, aortatrombose, arteriële trombose, diepe veneuze trombose, bekkenaderstrombose, vena cava trombose, veneuze trombose en veneuze trombose in de ledematen omvat.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nivolumab of nivolumab in combinatie andere therapeutische middelen is geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. Met de juiste medische behandeling herstelden de immuungerelateerde bijwerkingen in de meeste gevallen. Definitief staken van de behandeling was over het algemeen nodig in een groter deel van de patiënten die nivolumab in combinatie met andere middelen kregen dan die nivolumab als monotherapie kregen. Tabel 8 geeft de percentages weer van patiënten met immuungerelateerde bijwerkingen die hebben geleid tot definitief staken per behandelregime. Daarnaast geeft tabel 8 voor de patiënten die een bijwerking hadden, de percentages van patiënten bij wie hoge doseringen corticosteroïden nodig waren (minstens 40 mg prednisonequivalenten per dag) per behandelregime. De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 8: Immuungerelateerde bijwerkingen die leidden tot definitief staken of verhoogde doses corticosteroïden per behandelregime (nivolumab als monotherapie, nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), nivolumab in combinatie met chemotherapie, of nivolumab in combinatie met cabozantinib)

	Nivolumab monotherapie %	Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) %	Nivolumab in combinatie met chemotherapie %	Nivolumab in combinatie met cabozantinib %
Immuungerelateerde bijwerking die leidde tot definitief staken				
Pneumonitis	1,4	2,5	2,1	2,5
Colitis	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitis	1,1	5	1,0	4,1
Nefritis en nierfunctiestoornis	0,3	1,2	3,0	0,6
Endocrinopathieën	0,5	2,0	0,5	1,3
Huid	0,8	1,0	1,1	2,2
Overgevoeligheid/infusreacties	0,1	0,3	2,3	0

	Nivolumab monotherapie %	Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) %	Nivolumab in combinatie met chemotherapie %	Nivolumab in combinatie met cabozantinib %
Immuungerelateerde bijwerking waarvoor hooggedoseerde corticosteroïden nodig waren^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	8	8
Hepatitis	21	37	8	23
Nefritis en nierfunctiestoornis	22	27	9	9
Endocrinopathieën	5	20	5	4,2
Huid	3,3	8	6	8
Overgevoeligheid/infuusreactie	18	16	23	0

^a ten minste 40 mg prednison-equivalenten per dag

^b frequentie is gebaseerd op het aantal patiënten dat een immuungerelateerde bijwerking had

Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte en longinfiltratie, 3,3% (155/4646). De meerderheid van deze gevallen was graad 1 of 2 in ernst, gemeld bij respectievelijk 0,9% (42/4646) en 1,7% (77/4646) van de patiënten. Graad 3 en 4 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 0,7% (33/4646) en < 0,1% (1/4646) van de patiënten. Bij zes patiënten (0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 15,1 weken (spreiding: 0,7-85,1). Herstel trad op bij 107 patiënten (69,0%) met een mediane tijd tot herstel van 6,7 weken (spreiding: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ is een gecensureerde waarneming.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte, 6,9% (145/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) en 0,4% (8/2094) van de patiënten. Bij vier patiënten (0,2%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 2,7 maanden (spreiding: 0,1-56,8). Herstel trad op bij 119 patiënten (82,1%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,3-149,3⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte, 4,8% (61/1268). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,4% (31/1268), 1,0% (13/1268) en 0,2% (3/1268) van de patiënten. Bij twee patiënten (0,2%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 24,1 weken (spreiding: 1,6-96,9). Herstel trad op bij 42 patiënten (68,9%) met een mediane tijd tot herstel van 10,4 weken (spreiding: 0,3⁺-121,3⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte, 5,6% (18/320). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,9% (6/320) en 1,6% (5/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 26,9 weken (spreiding: 12,3-74,3 weken). Herstel trad bij 14 patiënten (77,8%) met een mediane tijd tot herstel van 7,5 weken (spreiding: 2,1-60,7⁺ weken).

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van diarree, colitis of frequente darmbewegingen 15,4% (716/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 9,9% (462/4646) en 4,0% (186/4646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,4% (67/4646) van de patiënten en < 0,1% (1/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 8,3 weken (spreiding: 0,1-115,6). Herstel trad op bij 639 patiënten (90,3%) met een mediane tijd tot herstel van 2,9 weken (spreiding: 0,1-124,4⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van diarree of colitis 27,7% (580/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) en 0,1% (3/2094) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 1,4 maanden (spreiding: 0,0-48,9). Herstel trad op bij 577 patiënten (90,8%) met een mediane tijd tot herstel van 2,7 weken (spreiding: 0,1-159,4⁺). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg was de incidentie van diarree of colitis 46,7%, waaronder graad 2 (13,6%), graad 3 (15,8%) en graad 4 (0,4%).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van diarree of colitis 26,4% (335/1268). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,2% (104/1268), 3,5% (45/1268) en 0,5% (6/1268) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 4,3 weken (spreiding: 0,1-93,6). Herstel trad op bij 293 patiënten (88,0%) met een mediane tijd tot herstel van 1,4 weken (spreiding: 0,1-117,6⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie voor diarree, colitis, frequente darmbewegingen of enteritis 59,1% (189/320). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 25,6% (82/320) en 6,3% (20/320) van de patiënten. Graad 4 werden gemeld bij 0,6% (2/320). De mediane tijd tot aanvang was 12,9 weken (spreiding: 0,3-110,9 weken). Herstel trad op bij 143 patiënten (76,1%) met een mediane tijd tot herstel van 12,9 weken (spreiding: 0,1-139,7⁺ weken).

Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietesten 8,0% (371/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 4,3% (200/4646) en 1,8% (82/4646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,6% (74/4646) en 0,3% (15/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 10,6 weken (spreiding: 0,1-132,0). Herstel trad op bij 298 patiënten (81,4%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,1-126,4⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 19,2% (402/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) en 1,2% (25/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 1,9 maanden (spreiding: 0,0-36,6). Herstel trad op bij 351 patiënten (87,8%) met een mediane tijd tot herstel van 5,3 weken (spreiding: 0,1-175,9⁺). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 30,1%, waaronder graad 2 (6,9%), graad 3 (15,8%) en graad 4 (1,8%).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 20% (253/1268). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 6,2% (78/1268), 2,9% (37/1268) en < 0,1% (1/1268) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 7,0 weken (spreiding: 0,1-84,1). Herstel trad op bij 202 patiënten (81,1%) met een mediane tijd tot herstel van 7,4 weken (spreiding: 0,4-150,6⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietesten 41,6% (133/320). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) en 0,6% (2/320). De mediane tijd tot aanvang was 8,3 weken (spreiding: 0,1-107,9 weken). Herstel trad op bij 101 patiënten (75,9%) met een mediane tijd tot herstel van 9,6 weken (spreiding: 0,1-89,3⁺ weken).

Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornis 2,6% (121/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 1,5% (69/4646) en 0,7% (32/4646) van de patiënten. Graad 3 en

4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 0,4% (18/4646) en < 0,1% (2/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 12,1 weken (spreiding: 0,1-79,1). Herstel trad op bij 80 patiënten (69,0%) met een mediane tijd tot herstel van 8,0 weken (spreiding: 0,3-79,1⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van nefritis of nierfalen 6,1% (128/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) en 0,5% (10/2094) van de patiënten. Bij twee patiënten (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 2,5 maanden (spreiding: 0,0-34,8). Herstel trad op bij 97 patiënten (75,8%) met een mediane tijd tot herstel van 6,3 weken (spreiding: 0,1-172,1⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van nefritis of verstoorde nierfunctie 8,8% (112/1268). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 3,3% (42/1268), 1,0% (13/1268) en 0,2% (2/1268) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 9,6 weken (spreiding: 0,7-60,7). Herstel trad op bij 72 patiënten (64,3%) met een mediane tijd tot herstel van 11,1 weken (spreiding: 0,1-191,1⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van nefritis, immuungemedieerde nefritis, nierfalen, acute nierschade, verhoogde creatinine of ureum in het bloed 10,0% (32/320). Graad 2 en graad 3 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 3,4% (11/320) en 1,3% (4/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 14,2 weken (spreiding: 2,1-87,1 weken). Herstel trad op bij 18 patiënten (58,1%) met een mediane tijd tot herstel van 10,1 weken (spreiding: 0,6-90,9⁺ weken).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie 13,0% (603/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 6,6% (305/4646) en 6,2% (290/4646) van de patiënten. Graad 3 schildklierandoeningen werden gemeld bij 0,2% (8/4646) van de patiënten. Hypofysitis (3 graad 1, 7 graad 2, 9 graad 3 en 1 graad 4), hypopituïtarisme (6 graad 2 en 1 graad 3), bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, acute bijnierschorsinsufficiëntie en verlaagd corticotropine in het bloed) (2 graad 1, 23 graad 2 en 11 graad 3), diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type I en diabetische ketoacidose) (1 graad 1, 3 graad 2 en 8 graad 3 en 2 graad 4) werden gemeld. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 11,1 weken (spreiding: 0,1-126,7). Herstel trad op bij 323 patiënten (48,7%). De mediane tijd tot herstel was 48,6 weken (spreiding: 0,4-204,4⁺).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was de incidentie van schildklierandoeningen 22,9% (479/2094). Schildklierandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 12,5% (261/2094) en 1,0% (21/2094) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypofysitis (waaronder lymfocytair hypofysitis) trad op bij respectievelijk 2,0% (42/2094) en 1,6% (33/2094) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypopituïtarisme trad op bij respectievelijk 0,8% (16/2094) en 0,5% (11/2094) van de patiënten. Graad 2, graad 3 en graad 4 bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie) trad op bij respectievelijk 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) en 0,2% (4/2094) van de patiënten. Graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 diabetes mellitus trad op bij respectievelijk 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) en 0,1% (3/2094) van de patiënten, en graad 4 diabetische ketoacidose werd gemeld bij < 0,1% (2/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 2,1 maanden (spreiding: 0,0-28,1). Herstel trad op bij 201 patiënten (40,7%). Tijd tot herstel varieerde van 0,3 tot 257,1⁺ weken.

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen 10,8% (137/1268). Schildklierandoeningen graad 2 werden gemeld bij 4,8% (61/1268) van de patiënten. Hypofysitis graad 3 trad op bij < 0,1% (1/1268) van de patiënten. Hypopituïtarisme graad 2 en graad 3 trad op bij respectievelijk 0,2% (3/1268) en 0,2% (3/1268) van de patiënten. Bijnierinsufficiëntie graad 2, graad 3 en graad 4 trad op bij respectievelijk

0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) en < 0,1% (1/1268) van de patiënten. Diabetes mellitus, waaronder diabetes mellitus type 1 en FT1DM (fulminant type 1 diabetes mellitus) (2 graad 2, 2 graad 3 en 1 graad 4 en diabetische ketoacidose (1 graad 4) werden gemeld. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 13,0 weken (spreiding: 2,0-124,3). Herstel trad op bij 63 patiënten (40,9%). Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 221,6⁺ weken.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van schildklieraandoeningen 43,1% (138/320). Schilkklieraandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 23,1% (74/320) en 0,9% (3/320) van de patiënten. Hypofysitis trad op bij 0,6% (2/320) van de patiënten, allen graad 2. Bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie) trad op bij 4,7% (15/320) van de patiënten. Graad 2 en 3 bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie) traden op bij respectievelijk 2,2% (7/320) en 1,9% (6/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 12,3 weken (spreiding: 2,0-89,7 weken). Herstel trad op bij 50 patiënten (35,2%). Tijd tot herstel varieerde van 0,9 tot 132,0⁺ weken.

Immuungerelateerde huidreacties

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie was de incidentie van rash 30,0% (1396/4646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 in ernst en werd gemeld bij 22,8% (1060/4646) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 5,9% (274/4646) en 1,3% (62/4646) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,7 weken (spreiding: 0,1-121,1). Herstel trad op bij 896 patiënten (64,6%) met een mediane tijd tot herstel van 20,1 weken (0,1-192,7⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) was de incidentie van rash 46,2% (968/2094). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) en < 0,1% (2/2094) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 0,7 maanden (spreiding: 0,0-33,8). Herstel trad op bij 671 patiënten (69,6%) met een mediane tijd tot herstel van 11,1 weken (spreiding: 0,1-268,7⁺). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, was de incidentie van rash 65,2%, waaronder graad 2 (20,3%) en graad 3 (7,8%).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van rash 24,1% (306/1268). Gevallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 6,4% (81/1268) en 2,4% (31/1268) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,6 weken (spreiding: 0,1-97,4). Herstel trad op bij 205 patiënten (67,0%) met een mediane tijd tot herstel van 13,6 weken (spreiding: 0,1-188,1⁺).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van rash 62,8% (201/320). Gevallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 23,1% (74/320) en 10,6% (34/320) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,14 weken (spreiding: 0,1-104,4 weken). Herstel trad op bij 137 patiënten (68,2%) met een mediane tijd tot herstel van 18,1 weken (spreiding: 0,1-130,6⁺ weken).

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

Infuusreacties

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van overgevoeligheid/infuusreacties 4,0% (188/4646), waaronder 9 gevallen van graad 3 en 3 gevallen van graad 4.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) was de incidentie van overgevoeligheid/infuusreacties 4,9% (103/2094). Gevallen van graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) en < 0,1% (1/2094) van de patiënten. Onder patiënten met MPM die

behandeld werden met nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg was de incidentie van overgevoeligheid/infuusreacties 12%.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van overgevoeligheid/infuusreacties 9,8% (124/1268). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 5,7% (72/1268), 1,4% (18/1268) en 0,2% (3/1268) van de patiënten.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van overgevoeligheid/infuusreacties 2,5% (8/320). Alle 8 patiënten hadden graad 1 of 2 in ernst. Graad 2 gevallen werden gemeld bij 0,3% (1/320) van de patiënten.

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 62 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 17/62 patiënten (27,4%). Hyper-acute GVHD, gedefinieerd als acute GVHD die optreedt binnen 14 dagen na stamcelinfusie, werd gemeld bij vier 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. Steroïden werden gebruikt bij vier patiënten en drie patiënten reageerden op steroïden. Hepatische veno-occlusieve ziekte werd gemeld bij twee patiënten, van wie er één overleed als gevolg van GVHD en multi-orgaanfalen. Negentien van de 62 patiënten (30,6%) overleden als gevolg van complicaties van allogene HSCT na nivolumab. Deze 62 patiënten hadden een mediane follow-up vanaf daaropvolgende allogene HSCT van 38,5 maanden (spreiding: 0-68 maanden).

Verhoogde leverenzymen wanneer nivolumab gecombineerd wordt met cabozantinib bij RCC

In een klinische studie bij niet eerder behandelde RCC-patiënten die nivolumab in combinatie met cabozantinib kregen, werd een hogere incidentie van graad 3 en 4 verhoogde ALAT (10,1%) en verhoogde ASAT (8,2%) waargenomen ten opzichte van nivolumab monotherapie bij patiënten met gevorderd RCC. De mediane tijd tot aanvang van een graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT (n=85) was 10,1 weken (spreiding: 2,0 tot 106,6 weken), 26% kreeg corticosteroïden voor een mediane duur van 1,4 weken (spreiding: 0,9 tot 75,3 weken) en herstel tot graad 0-1 trad op bij 91% met een mediane tijd tot herstel van 2,3 weken (spreiding: 0,4 tot 108,1⁺ weken). Van de 45 patiënten met graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT die opnieuw werden blootgesteld aan nivolumab (n=10) of cabozantinib (n=10) als monotherapie of aan beide (n=25) werd een recidief van graad ≥ 2 verhoogde ALAT of ASAT waargenomen bij 3 patiënten die OPDIVO kregen, bij 4 patiënten die cabozantinib kregen en bij 8 patiënten die zowel OPDIVO als cabozantinib kregen.

Afwijkende 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: 3,4% voor anemie (allen graad 3), 0,7% voor trombocytopenie, 0,7% voor leukopenie, 8,7% voor lymfopenie, 0,9% voor neutropenie, 1,7% vertoonde een stijging van alkalische fosfatase, 2,6% vertoonde een stijging van ASAT, 2,3% vertoonde een stijging van ALAT, 0,8% vertoonde een verhoogd totaal bilirubine, 0,7% vertoonde een verhoogd creatinine, 2,0% voor hyperglykemie, 0,7% voor hypoglykemie, 3,8% vertoonde een stijging van amylase, 6,9% vertoonde een stijging van lipase, 4,7% voor hyponatriëmie, 1,6% voor hyperkaliëmie, 1,3% voor hypokaliëmie, 1,1% voor hypercalciëmie, 0,6% voor hypermagnesiëmie, 0,4% voor hypomagnesiëmie, 0,6% voor hypocalciëmie, 0,6% voor hypoalbuminemie en $< 0,1%$ voor hypernatriëmie.

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), was het deel van de patiënten dat een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had als volgt: 4,9% voor anemie, 1,5% voor trombocytopenie, 2,3% voor leukopenie, 7,3% voor lymfopenie, 3,4% voor neutropenie, 2,9% voor verhoogde

alkalische fosfatase, 7,3% voor verhoogde ASAT, 8,4% voor verhoogde ALAT, 1,2% voor verhoogd totaal bilirubine, 1,6% voor verhoogde creatinine, 5,8% voor hyperglykemie, 0,9% voor hypoglykemie, 8,4% voor verhoogd amylase, 16,7% voor verhoogd lipase, 0,8% voor hypocalciëmie, 0,2% voor hypernatriëmie, 1,0% voor hypercalciëmie, 1,9% voor hyperkaliëmie, 0,5% voor hypermagnesiëmie, 3,4% voor hypokaliëmie en 9,8% voor hyponatriëmie.

Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg deed zich bij een hoger aandeel patiënten een verslechtering voor ten opzichte van baseline naar graad 3 of 4 verhoogde ALAT (15,3%).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was het deel van de patiënten met een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking als volgt: 14,5% voor anemie, 5,4% voor trombocytopenie, 10,7% voor leukopenie, 14,0% voor lymfopenie, 25,7% voor neutropenie, 2,4% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,6% voor verhoogde ASAT, 2,7% voor verhoogde ALAT, 1,9% voor verhoogd bilirubine, 1,2% voor verhoogde creatinine, 4,6% voor verhoogde amylase, 5,6% voor verhoogde lipase, 0,5% voor hypernatriëmie, 7,8% voor hyponatriëmie, 1,6% voor hyperkaliëmie, 6,4% voor hypokaliëmie, 0,9% voor hypercalciëmie, 1,8% voor hypocalciëmie, 1,7% voor hypomagnesiëmie, 3,4% voor hyperglykemie en 0,6% voor hypoglykemie.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was het deel van de patiënten dat een verslechtering ten opzichte van baseline naar een graad 3- of 4-laboratoriumafwijking had als volgt: 3,5% voor anemie (alle graad 3), 0,3% voor trombocytopenie, 0,3% voor leukopenie, 7,5% voor lymfopenie, 3,5% voor neutropenie, 3,2% voor verhoogde alkalische fosfatase, 8,2% voor verhoogde ASAT, 10,1% voor verhoogde ALAT, 1,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 1,3% voor verhoogde creatinine, 11,9% voor verhoogde amylase, 15,6% voor verhoogd lipase, 3,5% voor hyperglykemie, 0,8% voor hypoglykemie, 2,2% voor hypocalciëmie, 0,3% voor hypercalciëmie, 5,4% voor hyperkaliëmie, 4,2% voor hypermagnesiëmie, 1,9% voor hypomagnesiëmie, 3,2% voor hypokaliëmie, 12,3% voor hyponatriëmie en 21,2% voor hypofosfatemie.

Immunogeniciteit

Van de 3529 patiënten die behandeld werden met nivolumab als monotherapie 3 mg/kg of 240 mg iedere twee weken en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel, testten 328 patiënten (9,3%) positief op de aanwezigheid van tijdens behandeling optredende antilichamen tegen het middel en 21 patiënten (0,6%) testten positief op neutraliserende antilichamen. Gelijktijdige toediening met chemotherapie had geen invloed op de immunogeniciteit van nivolumab. Van de patiënten die werden behandeld met nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel, testte 7,5% positief op de aanwezigheid van tijdens behandeling optredende antilichamen tegen het middel en 0,5% testte positief op neutraliserende antilichamen.

Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en beoordeeld konden worden op aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen, was de incidentie van anti-nivolumab antilichamen 26,0% met nivolumab 3 mg/kg en ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken, 24,9% met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken en ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken, en 37,8% met nivolumab 1 mg/kg en ipilimumab 3 mg/kg iedere 3 weken. De incidentie van neutraliserende antilichamen tegen nivolumab was 0,8% met nivolumab 3 mg/kg en ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken, 1,5% met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken en ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken en 4,6% met nivolumab 1 mg/kg en ipilimumab 3 mg/kg iedere 3 weken. Bij de patiënten die beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-ipilimumab antilichamen, varieerde de incidentie van anti-ipilimumab antilichamen van 6,3 tot 13,7% en neutraliserende antilichamen tegen ipilimumab varieerden van 0 tot 0,4%.

Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie en beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen of neutraliserende antilichamen tegen nivolumab, was de incidentie van anti-nivolumab antilichamen 33,8% en de incidentie van neutraliserende antilichamen 2,6%. Van de patiënten die behandeld

werden met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie en die beoordeeld konden worden op aanwezigheid van anti-ipilimumab antilichamen of neutraliserende antilichamen tegen ipilimumab, was de incidentie van anti-ipilimumab antilichamen 7,5%, en de incidentie van neutraliserende antilichamen was 1,6%.

Hoewel de klaring van nivolumab was toegenomen met 20% 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.

Pediatrie populatie

De veiligheid van nivolumab als monotherapie (3 mg/kg iedere 2 weken) en in combinatie met ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg of 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken gedurende de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg als monotherapie iedere 2 weken) is onderzocht bij 97 pediatrie patiënten in de leeftijd van ≥ 1 jaar tot < 18 jaar (waaronder 53 patiënten van 12 tot < 18 jaar) met recidiverende of refractaire solide of hematologische tumoren, waaronder gevorderd melanoom, in klinisch onderzoek CA209070. Het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten was over het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen die werden behandeld met nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen. Gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn niet beschikbaar met betrekking tot het gebruik van nivolumab bij adolescenten van 12 jaar en ouder.

De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 20% van de pediatrie patiënten) bij behandeling met nivolumab als monotherapie waren vermoeidheid (35,9%) en verminderde eetlust (21,9%). De meerderheid van de bijwerkingen die werden gemeld voor nivolumab als monotherapie, had een ernst van graad 1 of 2. Eenentwintig patiënten (33%) hadden een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4.

De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 20% van de pediatrie patiënten) bij behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab waren vermoeidheid (33,3%) en maculopapuleuze uitslag (21,2%). De meerderheid van de bijwerkingen gemeld voor nivolumab in combinatie met ipilimumab had een ernst van graad 1 of 2. Tien patiënten (30%) hadden een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4.

Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen in klinisch onderzoek CA209908 bij 151 pediatrie patiënten met hooggradige primaire maligniteiten aan het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 5.1), vergeleken met de beschikbare data uit studies bij volwassenen bij verschillende indicaties.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen ouderen (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (< 65 jaar). Gegevens over de SCCHN-, en adjuvante melanoom- en adjuvante OC- of GEJC-patiënten van 75 jaar of ouder zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.1). Gegevens over patiënten met dMMR of MSI-H CRC van 75 jaar en ouder zijn beperkt (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).

Bij patiënten met MPM was er een hoger percentage ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzetting wegens bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar of ouder (respectievelijk 68% en 35%) in vergelijking met alle patiënten die nivolumab in combinatie met ipilimumab kregen (respectievelijk 54% en 28%).

Voor patiënten die behandeld zijn met nivolumab in combinatie met cabozantinib, zijn de gegevens over RCC-patiënten van 75 jaar en ouder 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 en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, PD-1/PDL-1 (geprogrammeerde celdood-eiwit-1/celdood ligand-1) remmers. ATC-code: L01FF01.

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-immunresponsen. 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 syngene 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-tumorresponsen in gemetastaseerd melanoom. In muriene syngene 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 adjuvante behandeling van melanoom, gevorderd melanoom en gevorderd RCC.

Melanoom

Behandeling van gevorderd 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

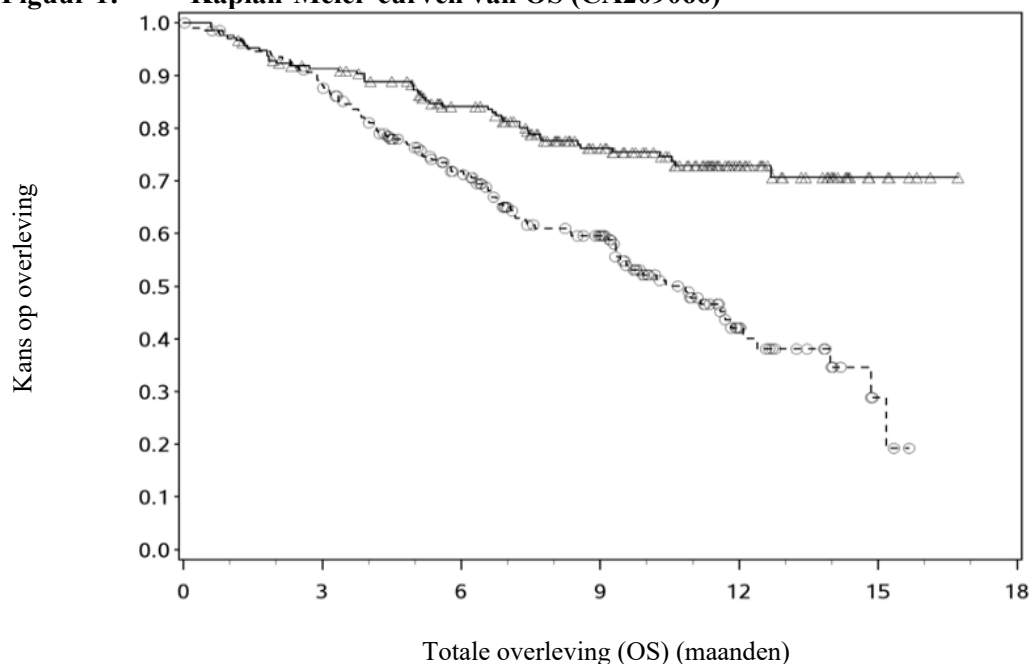
bevestigde, niet eerder behandelde BRAF-wildtype melanoom in stadium III of IV en een ECOG-performance status van 0 of 1. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, oogmelanoom, actieve hersen- of leptomeningeale metastases werden uitgesloten van het onderzoek.

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/m² 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 iedere 6 weken en daarna iedere 12 weken. De primaire werkzaamheidseindpuntmaat was OS. Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpuntmaten waren PFS, zoals beoordeeld door de onderzoeker en objectieve responspercentage (ORR).

Kenmerken bij baseline waren gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 18-87), 59% was man, en 99,5% was wit. 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 ($\geq 5\%$ 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.v.t.
 ---○--- 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 9.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Totale overleving		
Events	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Hazardratio		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)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Progressievrije overleving		
Events	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Hazardratio		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
Objectieve respons		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95%-BI)	(33,3, 47,0)	(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%)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	Niet bereikt (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediane tijd tot respons		
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, infuusreacties of endocrinopathieën, werden uitgesloten.

In totaal werden 405 patiënten gerandomiseerd en zij kregen ofwel iedere 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/m² iedere 3 weken) of carboplatine (AUC 6 iedere 3 weken) en paclitaxel (175 mg/m² iedere 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 wit. 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 slijmvlietsmelanoom. 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 baseline 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 10.

Tabel 10: Beste overall respons, tijd en duur van de respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemotherapie (n = 47)
Bevestigde objectieve respons (IRRC) (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%)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	Niet bereikt	3,6 (Niet beschikbaar)
Mediane tijd tot respons		
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-arm en 9,8% (95%-BI: 5,3, 16,1) in de chemotherapie-arm. Mediane responsduur was respectievelijk 31,9 maanden (spreiding: 1,4⁺-31,9) en 12,8 maanden (spreiding: 1,3⁺-13,6⁺). 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).

Fase 2-onderzoek met één groep (CA209172)

Onderzoek CA209172 was een eenarmig, open-label onderzoek met nivolumab monotherapie bij patiënten met stadium III (inoperabel) of stadium IV gemetastaseerd melanoom die eerder waren behandeld met een therapie die een anti-CTLA-4 monokonaal antilichaam bevatte. Veiligheid was het primaire eindpunt en werkzaamheid was een secundair eindpunt. Van de 1008 behandelde patiënten hadden er 103 (10%) oog-/uveamelanoom, 66 (7%) een ECOG-performance score van 2, 165 (16%) asymptomatische behandelde en onbehandelde CZ metastasen, 13 (1,3%) behandelde leptomeningeale metastasen, 25 (2%) auto-immuunziekte en 84 (8%) hadden 3-4 immuungerelateerde bijwerkingen op eerdere anti-CTLA-4 therapie. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden bij alle behandelde patiënten en het totale veiligheidsprofiel van nivolumab was gelijk over de subgroepen. Werkzaamheidsresultaten die zijn gebaseerd op door de onderzoeker beoordeelde responspercentages in week 12 zijn weergegeven in tabel 11 hieronder.

Tabel 11: Responspercentages in week 12 – alle patiënten die beoordeeld konden worden en per subgroep (CA209172)

	Totaal	Oog-/ uveamela- noom	ECOG PS 2	CZ metastase	Auto-im- muunziekte	Graad 3-4 immuunge- relateerde bijwerkingen met anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Responsen werden beoordeeld per RECIST 1.1 voor 588/1008 (58,3%) van patiënten die de behandeling voortzetten tot week 12 en een follow-up scan hadden in week 12.

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 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg of nivolumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 3 mg/kg 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 geïncludeerd 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 geïncludeerd. 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.

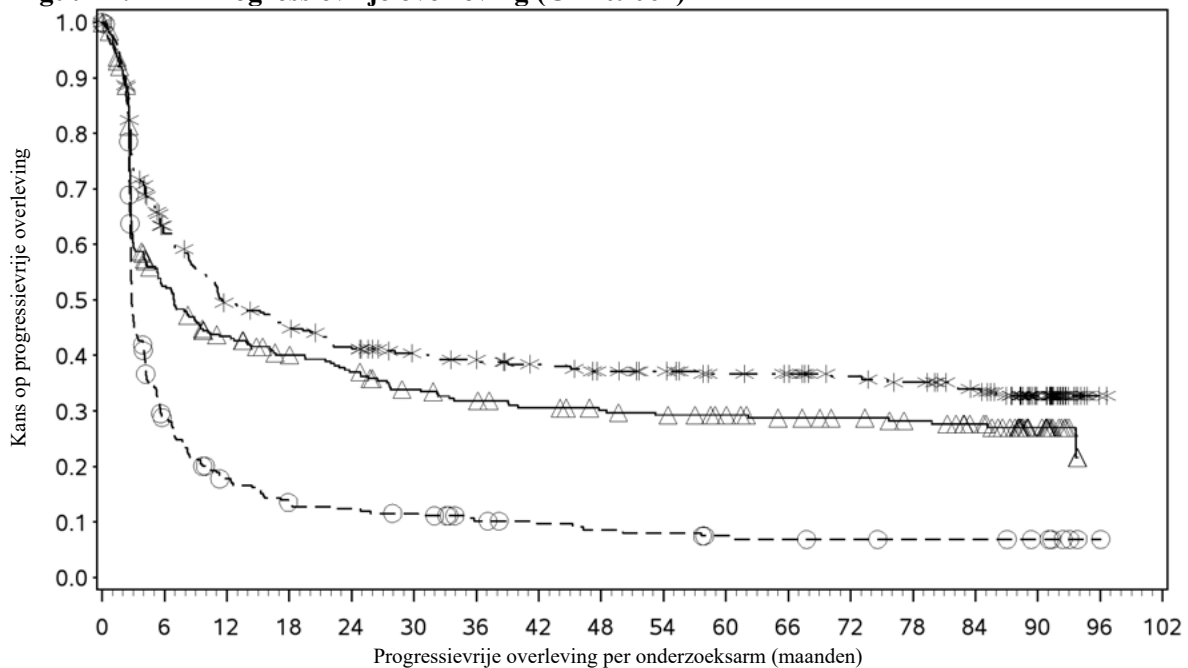
In totaal werden 945 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab (n = 314), nivolumab als monotherapie (n = 316) of ipilimumab als monotherapie (n = 315). Patiënten in de combinatie-arm kregen intraveneus nivolumab 1 mg/kg gedurende 60 minuten en ipilimumab 3 mg/kg gedurende 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) stadiëringssysteem. 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 wit. 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.

Bij de primaire analyse (minimale follow-up van 9 maanden) was de mediane PFS 6,9 maanden in de nivolumab-arm, vergeleken met 2,9 maanden in de ipilimumab-arm (HR = 0,57, 99,5%-BI: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). De mediane PFS was 11,5 maanden in de nivolumab-arm in combinatie met ipilimumab, vergeleken met 2,9 maanden in de ipilimumab-arm (HR = 0,42, 99,5%-BI: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

PFS-resultaten van een beschrijvende analyse (met een minimale follow-upduur van 90 maanden) zijn weergegeven in figuur 2 (gehele gerandomiseerde populatie), figuur 3 (met een tumor PD-L1 5% cut-off) en figuur 4 (met een tumor PD-L1 1% cut-off).

Figuur 2: Progressievrije overleving (CA209067)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

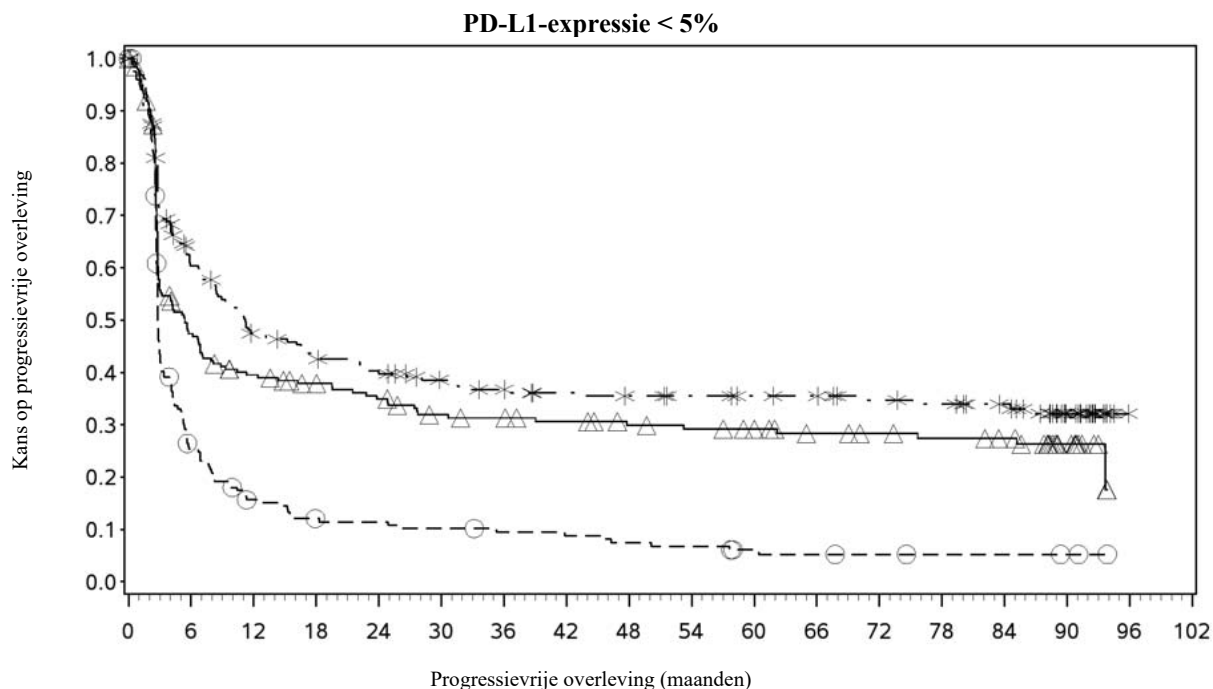
- - - * - - - Nivolumab+ipilimumab (events: 189/314), mediaan en 95%-BI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS-percentage na 12 maanden en 95%-BI: 49% (44, 55), PFS-percentage na 60 maanden en 95%-BI: 36% (32, 42), PFS-percentage na 90 maanden en 95%-BI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (events: 208/316), mediaan en 95%-BI: 6,93 (5,13, 10,18).
PFS-percentage na 12 maanden en 95%-BI: 42% (36, 47), PFS-percentage na 60 maanden en 95%-BI: 29% (24, 35), PFS-percentage na 90 maanden en 95%-BI: 27% (22, 33)
- - - ○ - - - Ipilimumab (events: 261/315), mediaan en 95%-BI: 2,86 (2,79, 3,09).
PFS-percentage na 12 maanden en 95%-BI: 18% (14, 23), PFS-percentage na 60 maanden en 95%-BI: 8% (5, 12), PFS-percentage na 90 maanden en 95%-BI: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,79 (0,65, 0,97)

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



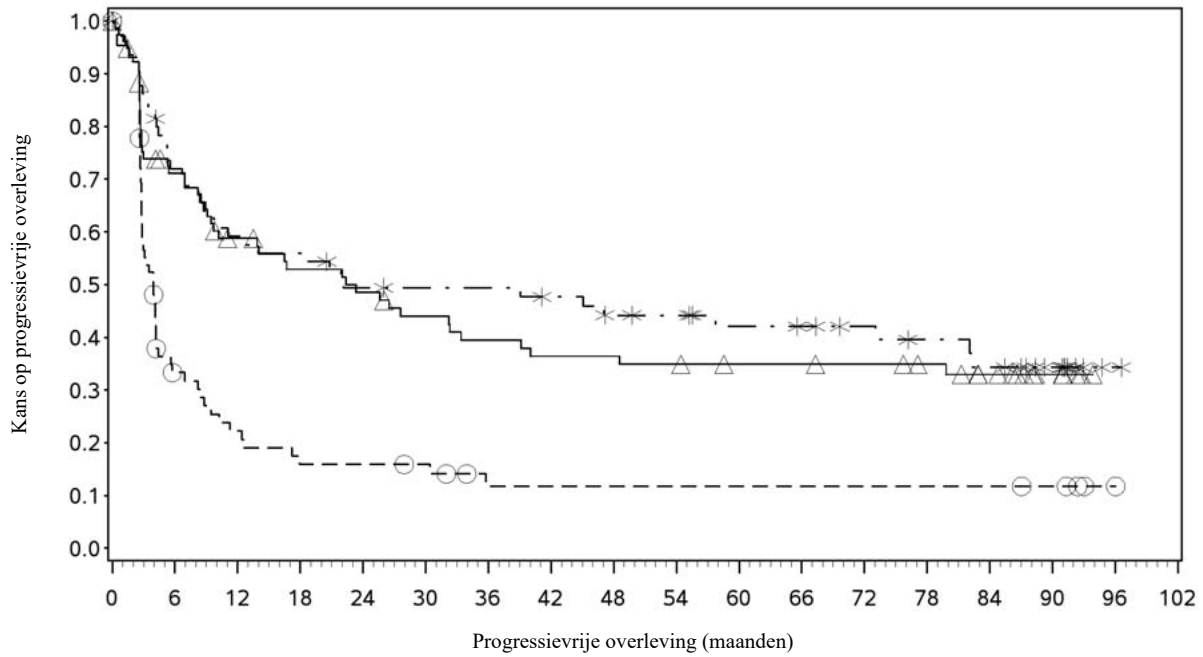
Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 127/210), mediaan en 95%-BI: 11,17 (7,98, 17,51)
 —△— Nivolumab (events: 139/208), mediaan en 95%-BI: 5,39 (2,96, 7,13)
 ---○--- Ipilimumab (events: 171/202), mediaan en 95%-BI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,42 (0,33, 0,53)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,54 (0,43, 0,68)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,77 (0,61, 0,98)

PD-L1-expressie $\geq 5\%$



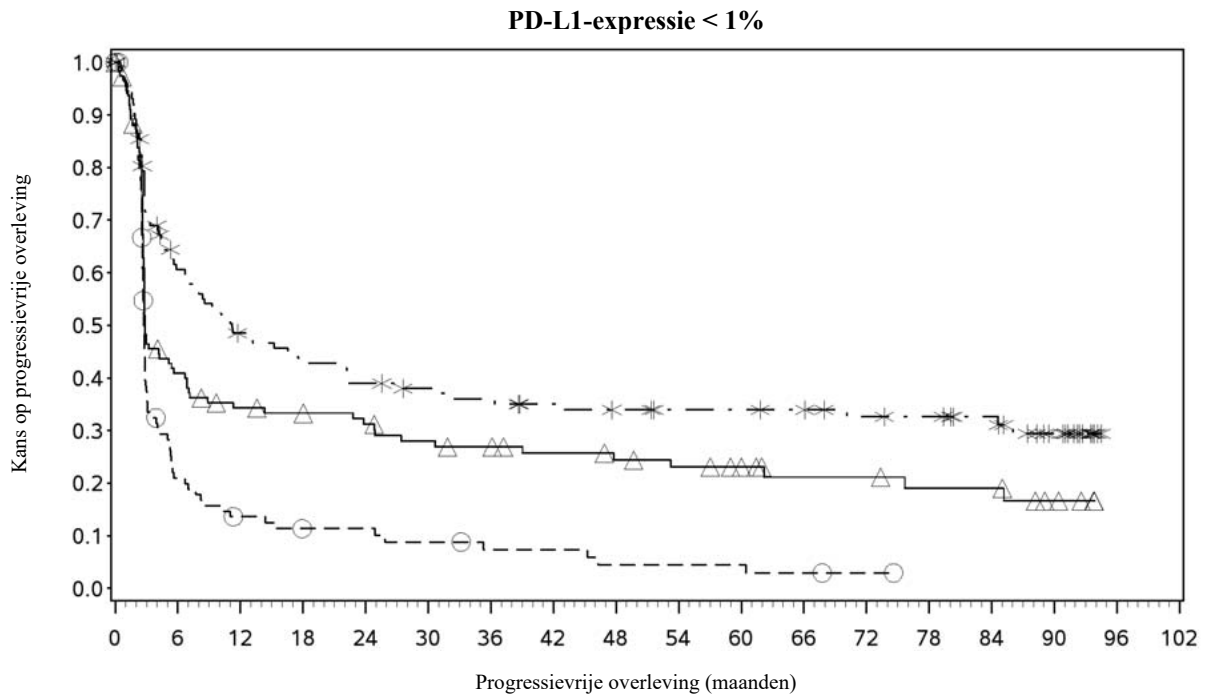
Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 36/68), mediaan en 95%-BI: 22,11 (9,72, 82,07)
 ---△--- Nivolumab (events: 48/80), mediaan en 95%-BI: 22,34 (9,46, 39,13)
 ---○--- Ipilimumab (events: 60/75), mediaan en 95%-BI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,38 (0,25, 0,58)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,43 (0,29, 0,64)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,89 (0,58, 1,35)

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



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 31 29 29 28 25 24 21 13 0 -

Nivolumab

117 44 35 33 30 26 24 21 19 17 15 11 11 9 9 5 0 -

Ipilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 3 3 3 2 1 0 0 0 0 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (events: 76/123), mediaan en 95%-BI: 11,17 (6,93, 22,18)

—△—

Nivolumab (events: 85/117), mediaan en 95%-BI: 2,83 (2,76, 5,62)

---○---

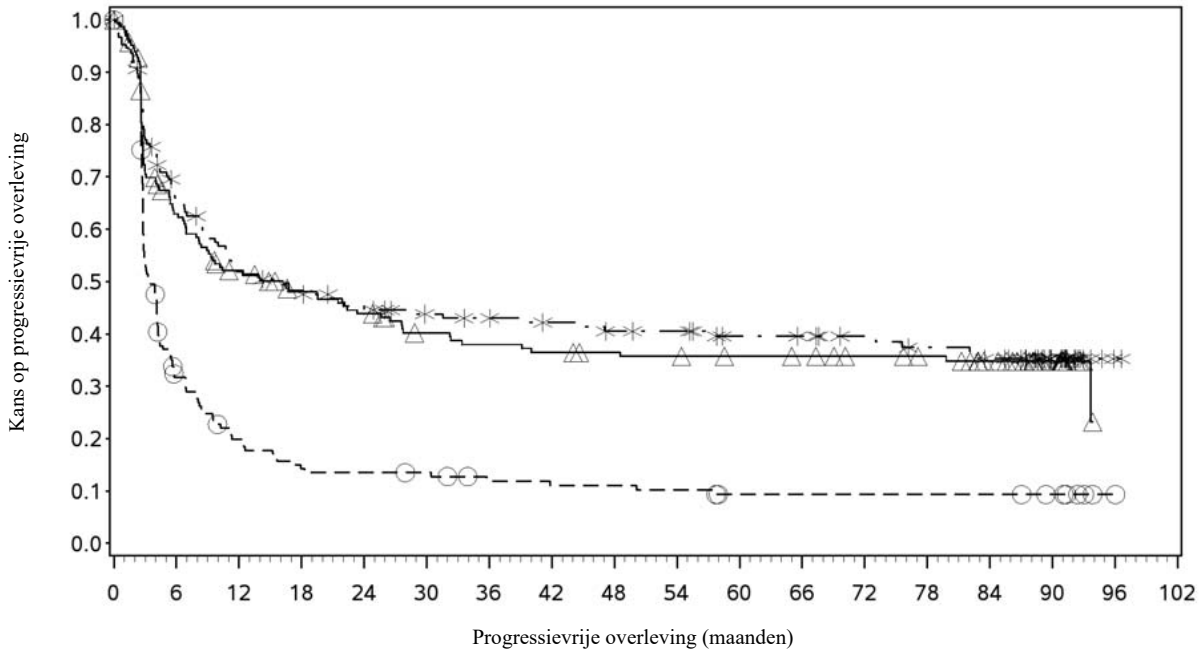
Ipilimumab (events: 94/113), mediaan en 95%-BI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,66 (0,48, 0,90)

PD-L1-expressie $\geq 1\%$



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 90/155), mediaan en 95%-BI: 16,13 (8,90, 45,08)
 ---△--- Nivolumab (events: 102/171), mediaan en 95%-BI: 16,20 (8,11, 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (events: 137/164), mediaan en 95%-BI: 3,48 (2,83, 4,17)

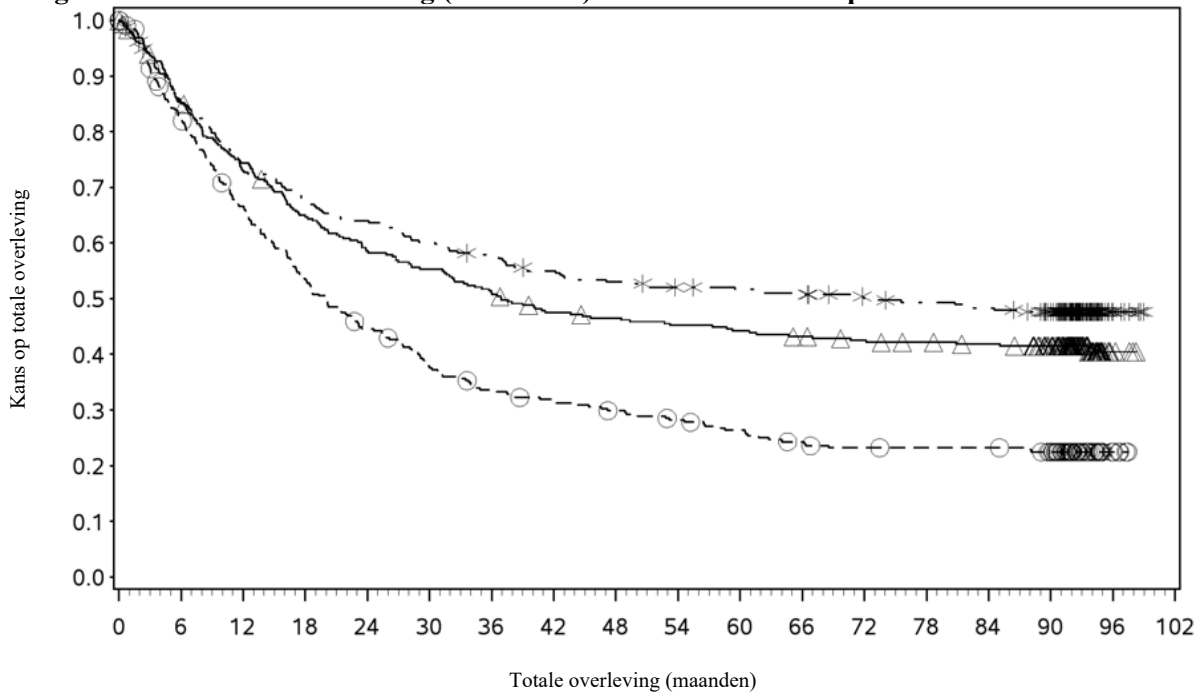
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,42 (0,32, 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,45 (0,35, 0,59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,92 (0,69, 1,22)

De (primaire) OS-analyse vond plaats toen alle patiënten een minimale follow-up van 28 maanden hadden. Na 28 maanden, was de mediane OS niet bereikt in de nivolumab-arm vergeleken met 19,98 maanden in de ipilimumab-arm (HR = 0,63, 98%-BI: 0,48, 0,81; p-waarde: < 0,0001). De mediane OS was niet bereikt in de ipilimumab in combinatie met nivolumab-arm, vergeleken met de ipilimumab-arm (HR = 0,55, 98%-BI: 0,42, 0,72; p-waarde: < 0,0001).

OS-resultaten na een additionele beschrijvende analyse die uitgevoerd werd na een minimale follow-up van 90 maanden zijn consistent zijn met de oorspronkelijke primaire analyse. De OS-resultaten van deze follow-up-analyse zijn weergegeven in Figuur 5 (allen gerandomiseerd), Figuur 6 en 7 (met een tumor PD-L1 5% en 1% cut-off).

De OS-analyse was niet aangepast voor therapieën die opvolgend nog waren ontvangen. Opvolgende systemische therapie werd door 36,0%, 49,1% en 66,3% 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 19,1%, 34,2% en 48,3% van de patiënten in respectievelijk de combinatie-, nivolumab monotherapie- en ipilimumab-arm.

Figuur 5 Totale overleving (CA209067) - Minimale follow-up van 90 maanden



Aantal risicopatiënten

Nivolumab+ipilimumab																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

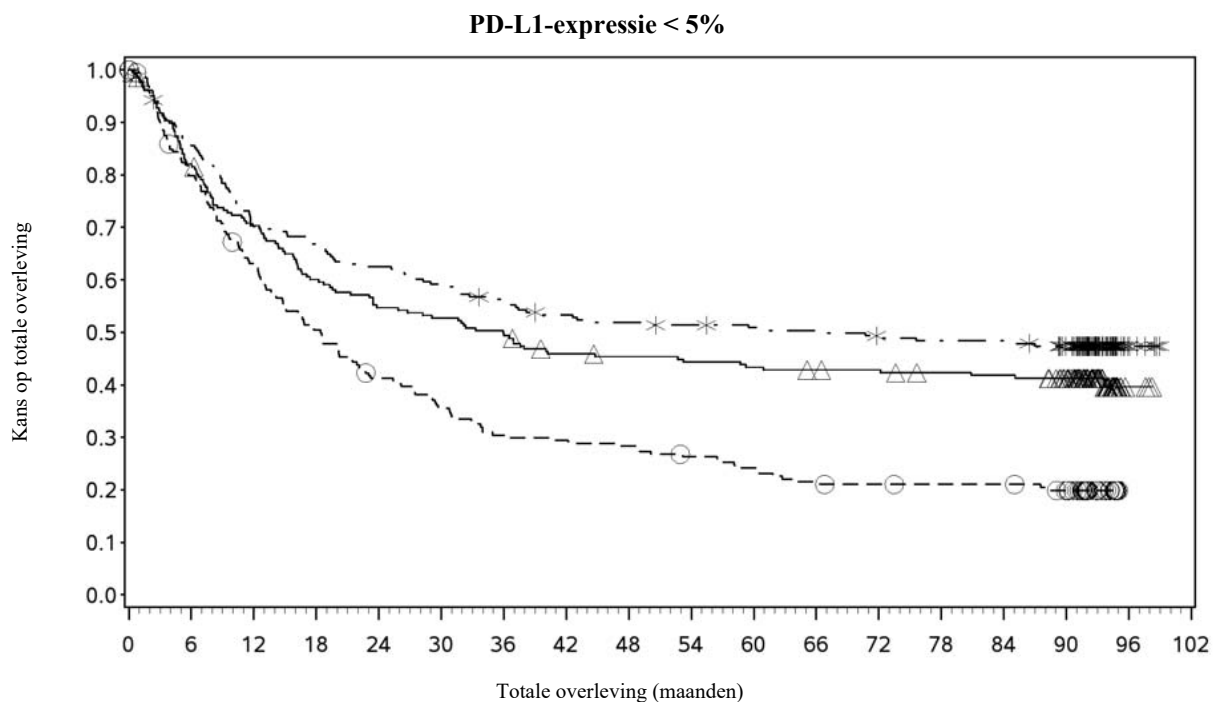
- *--- Nivolumab+ipilimumab (events: 162/314), mediaan en 95%-BI: 72,08 (38,18, n.v.t.)
OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 73% (68, 78), 24 maanden: 64% (59, 69), 36 maanden: 58% (52, 63), 60 maanden: 52% (46, 57) en 90 maanden: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (events: 182/316), mediaan en 95%-BI: 36,93 maanden(28,25, 58,71)
OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 74% (69, 79), 24 maanden: 59% (53, 64), 36 maanden: 52% (46, 57), 60 maanden: 44% (39, 50) en 90 maanden: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (events: 235/315), 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), 36 maanden: 34% (29, 39), 60 maanden: 26% (22, 31) en 90 maanden: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95%-BI): 0,84 (0,68, 1,04)

Figuur 6: Totale overleving naar PD-L1-expressie: 5% cut-off (CA209067) - Minimale follow-up van 90 maanden

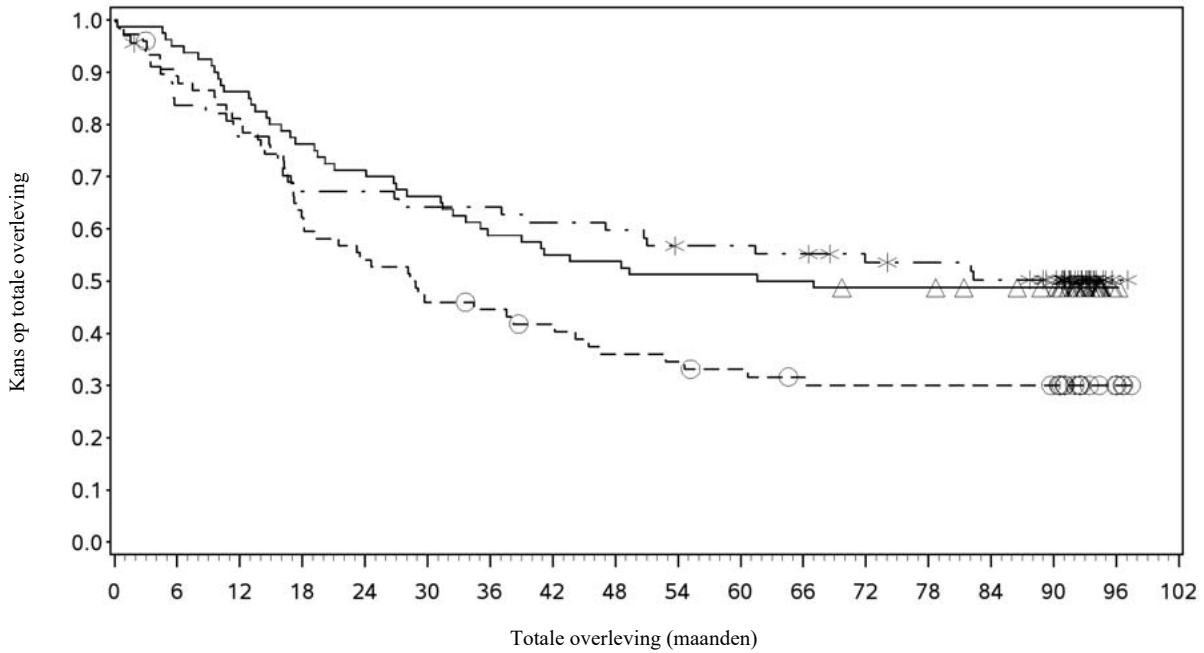


Aantal risicopatiënten																	
Nivolumab+ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

---*---	Nivolumab+ipilimumab (events: 109/210), mediaan en 95%-BI: 65,94 (32,72, n.v.t.)
—△—	Nivolumab (events: 121/208), mediaan en 95%-BI: 35,94 maanden (23,06, 60,91.)
---○---	Ipilimumab (events: 157/202), mediaan en 95%-BI: 18,40 maanden (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,51 (0,40, 0,66)	
Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,62 (0,49, 0,79)	
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95%-BI): 0,83 (0,64, 1,07)	

PD-L1-expressie ≥ 5%



Aantal risicopatiënten

Nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 33/68), mediaan en 95%-BI: N.v.t. (39,06, n.v.t.)

---△--- Nivolumab (events: 41/80), mediaan en 95%-BI: 64,28 maanden (33,64, n.v.t.)

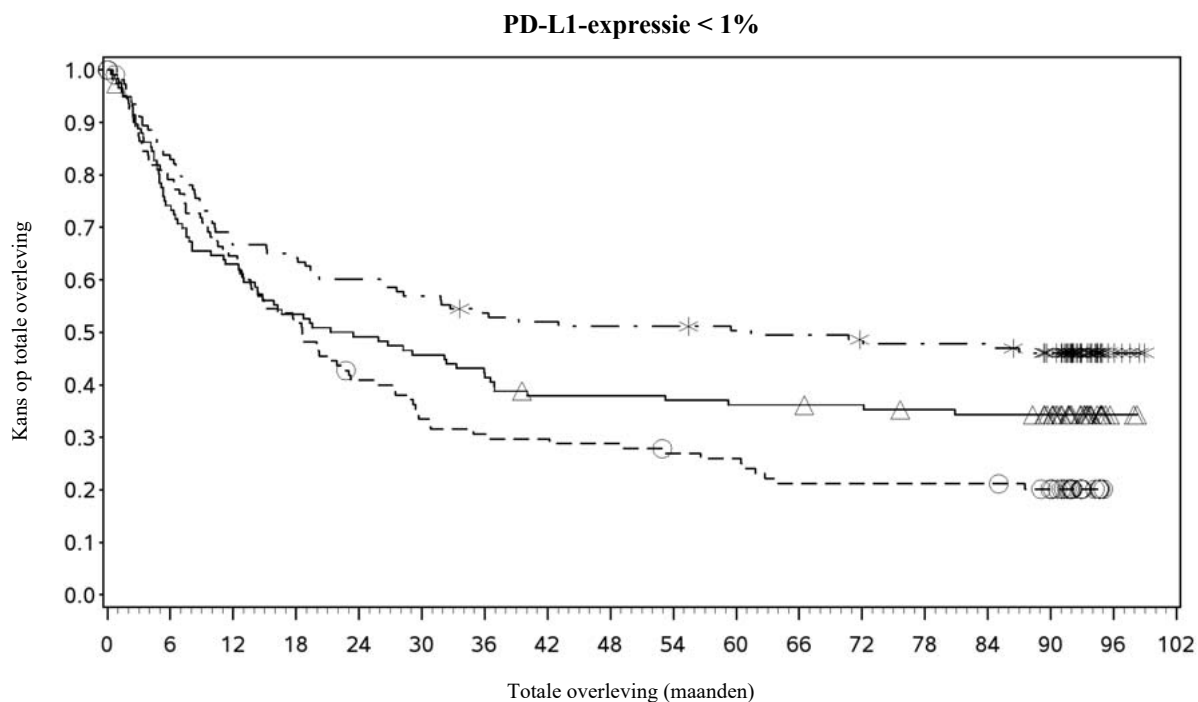
---○--- Ipilimumab (events: 51/75), mediaan en 95%-BI: 28,88 maanden (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95%-BI): 0,99 (0,63, 1,57)

Figuur 7: Totale overleving naar PD-L1-expressie: 1% cut-off (CA209067) - Minimale follow-up van 90 maanden



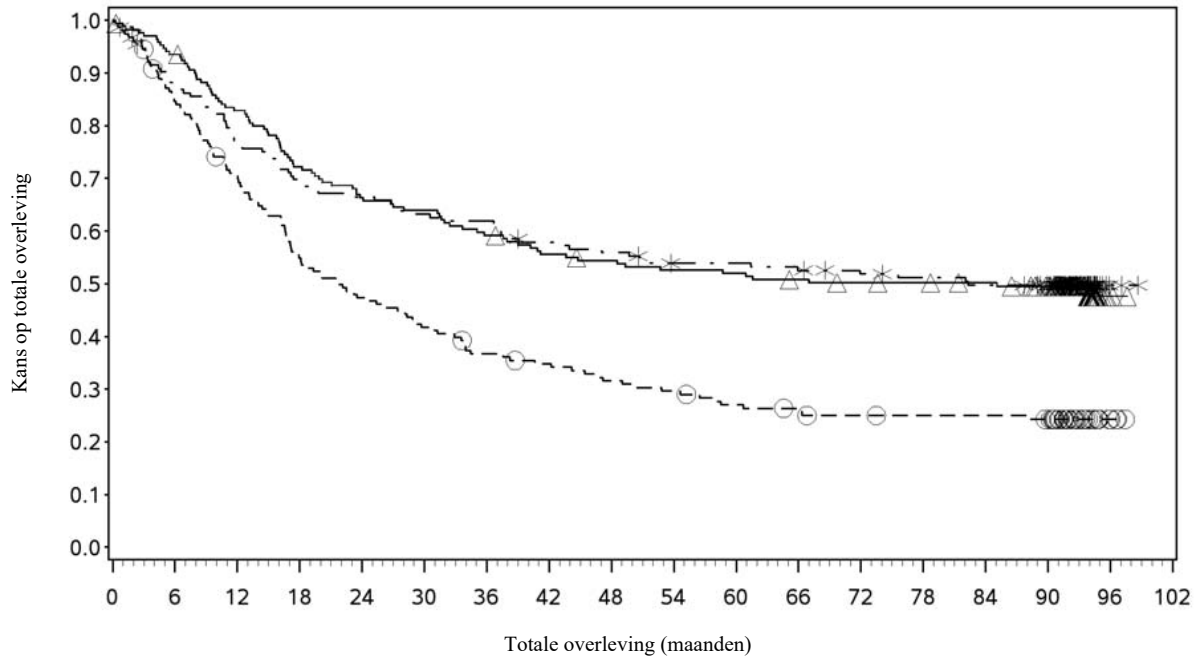
Aantal risicopatiënten

Nivolumab+ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 66/123), mediaan en 95%-BI: 61,44 (26,45, n.v.t.)
 —△— Nivolumab (events: 76/117), mediaan en 95%-BI: 23,46 maanden (13,01, 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (events: 87/113), mediaan en 95%-BI: 18,56 maanden (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% -BI): 0,55 (0,40, 0,76)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,77 (0,57, 1,05)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95%-BI): 0,71 (0,51, 0,99)

PD-L1-expressie ≥ 1%



Aantal risicopatiënten

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (events: 76/155), mediaan en 95%-BI: 82,30 (39,06, n.v.t.)
 ---△--- Nivolumab (events: 86/171), mediaan en 95%-BI: 85,09 maanden. (39,00, n.v.t.)
 ---○--- Ipilimumab (events: 121/164), mediaan en 95%-BI: 21,49 maanden (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,52 (0,39, 0,70)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95%-BI): 0,52 (0,39, 0,69)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95%-BI): 1,01 (0,74, 1,37)

Minimale follow-up voor de analyse van ORR was 90 maanden. Responsen zijn samengevat in tabel 12.

Tabel 12: Objectieve respons (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objectieve respons	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95%-BI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,45	
(99,5%-BI)	(3,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Complete respons (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Gedeeltelijke respons (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabiele ziekte (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Duur van de respons			
Mediaan (spreiding), maanden	n.v.t. (69,1-n.v.t.)	90,8 (45,7-n.v.t.)	19,3 (8,8-47,4)
Deel duur \geq 12 maanden	68%	73%	44%
Deel duur \geq 24 maanden	58%	63%	30%
ORR (95%-BI) per tumor-PD-L1-expressie			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
\geq 5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
\geq 1%	65% (56,4, 72) n=155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

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 90 maanden.

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 12) na 90 maanden follow-up, met als beste totale respons de complete respons die verband houdt met een verbeterd overlevingspercentage.

Na 90 maanden follow-up was de mediane responsduur voor patiënten met een tumor-PD-L1-expressieniveau \geq 5% 78,19 maanden (spreiding: 18,07-n.v.t.) in de combinatie-arm, 77,21 maanden (spreiding: 26,25-n.v.t.) in de nivolumab-monotherapie-arm en 31,28 maanden (spreiding: 6,08-n.v.t.) in de ipilimumab-arm. Bij PD-L1-expressie van tumor <5% werd de mediane responsduur niet bereikt (spreiding: 61,93-n.v.t.) in de combinatie-arm, was deze 90,84 maanden (spreiding: 50,43-n.v.t.) in de nivolumab-monotherapie-arm en 19,25 maanden (spreiding: 5,32-47,44) in de arm met ipilimumab als monotherapie.

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 90 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 16,76 maanden (95%-BI: 8,28, 32,0) en 11,7 maanden (95%-BI: 7,0, 19,32), terwijl die in de nivolumab monotherapie-arm een mediane PFS hadden van respectievelijk 5,62 maanden (95%-BI: 2,79, 9,46) en 8,18 maanden (95%-BI: 5,13, 19,55). BRAF[V600] mutatie-positieve en BRAF wild-type patiënten die werden gerandomiseerd naar ipilimumab als monotherapie, hadden een mediane PFS van respectievelijk 3,09 maanden (95%-BI: 2,79, 5, 19) en 2,83 maanden (95%-BI: 2,76, 3,06).

Na 90 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 67,0% (95%-BI: 57,0, 75,9; n = 103) en 54,0% (95%-BI: 47,1, 60,9; n = 211), terwijl die in de nivolumab-monotherapie-arm een ORR hadden van respectievelijk 37,87% (95%-BI: 28,2, 48,1; n = 98) en 48,2% (95%-BI: 41,1, 55,0; n = 218). BRAF[V600] mutatie-positieve en BRAF wild-type patiënten die werden gerandomiseerd naar ipilimumab monotherapie, hadden een ORR van 23,0% (95%-BI: 15,2, 32,5; n = 100) en 17,2% (95%-BI: 12,4, 22,9; n = 215)

Na 90 maanden follow-up was de mediane OS niet bereikt bij de BRAF [V600] mutatie-positieve patiënten in de combinatie-arm en 45,5 maanden in de nivolumab-monotherapie-arm. Mediane OS voor BRAF[V600] mutatie-positieve patiënten in de ipilimumab monotherapie-arm, was 24,6 maanden. In BRAF wild-type patiënten, was de mediane OS 39,06 maanden in de combinatie-arm, 34,37 maanden in de nivolumab monotherapie-arm en 18,5 maanden in de ipilimumab monotherapie-arm. De HRs voor OS voor nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab als monotherapie waren 0,66 (95%-BI: 0,44, 0,98) voor BRAF[V600] mutatie-positieve patiënten en 0,95 (95%-BI: 0,74, 1,22) 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).

Adjuvante behandeling van melanoom

Gerandomiseerd fase-3-onderzoek van nivolumab vs. placebo (CA20976K)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 480 mg monotherapie voor de behandeling van patiënten na complete melanoomresectie werden onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd fase 3-onderzoek (CA20976K). Aan het onderzoek namen patiënten deel met een ECOG-performance status score van 0 of 1 met stadium IIB of stadium IIC AJCC (American Joint Committee on Cancer, 8^e editie) histologisch bevestigd melanoom dat volledig chirurgisch was geresecteerd. Voor deelname was een volledige resectie van het primaire melanoom vereist met negatieve marges en een negatieve schildwachtklierbiopsie binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht de tumor-PD-L1-status. Patiënten met oog-/uveamelanoom, slijmvliesmelanoom, of actieve auto-immuunziekte en patiënten met iedere andere aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroïden nodig was (≥ 10 mg prednison of equivalent per dag), of waarvoor andere immunosuppressieve medicatie nodig was en patiënten die eerder waren

behandeld voor melanoom (met uitzondering van patiënten die waren geopereerd), werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In totaal werden 790 patiënten gerandomiseerd (2:1) om ofwel nivolumab (n = 526) te ontvangen, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in een dosis van 480 mg iedere 4 weken of placebo (n = 264) gedurende 1 jaar of tot terugkeer van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd volgens de 8^e editie van AJCC, T-categorie (T3b vs. T4a vs. T4b). Beoordelingen van de tumor werden iedere 26 weken uitgevoerd gedurende de jaren 1-3 en iedere 52 weken van jaar 3 tot 5. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was recurrence-free-survival (RFS). RFS, zoals beoordeeld door de onderzoeker, werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van eerste terugkeer (lokaal, regionaal, of metastase op afstand), nieuw primair melanoom of overlijden met iedere oorzaak (datgene wat als eerste optrad). De secundaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid omvatte OS en metastase-op-afstandvrije overleving (DMFS).

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 19-92), 61% was man en 98% was wit. ECOG-performance status score bij baseline was 0 (94%) of 1 (6%). Zestig procent had stadium IIB en 40% had stadium IIC.

Bij een primaire vooraf gespecificeerde interimanalyse (minimale follow-up 7,8 maanden) werd een statistisch significante verbetering in RFS aangetoond met nivolumab in vergelijking met placebo met een HR van 0,42 (95%-BI: 0,30, 0,59; p < 0,0001). Bij een geüpdatete beschrijvende RFS-analyse (minimale follow-up van 15,6 maanden) bleef nivolumab een verbetering in RFS aantonen met een HR van 0,53 (95%-BI: 0,40, 0,71). OS was niet matuur. De resultaten die voortkwamen uit de analyses met een minimale follow-up van 15,6 maanden zijn samengevat in tabel 13 en figuur 8.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten (CA20976K)

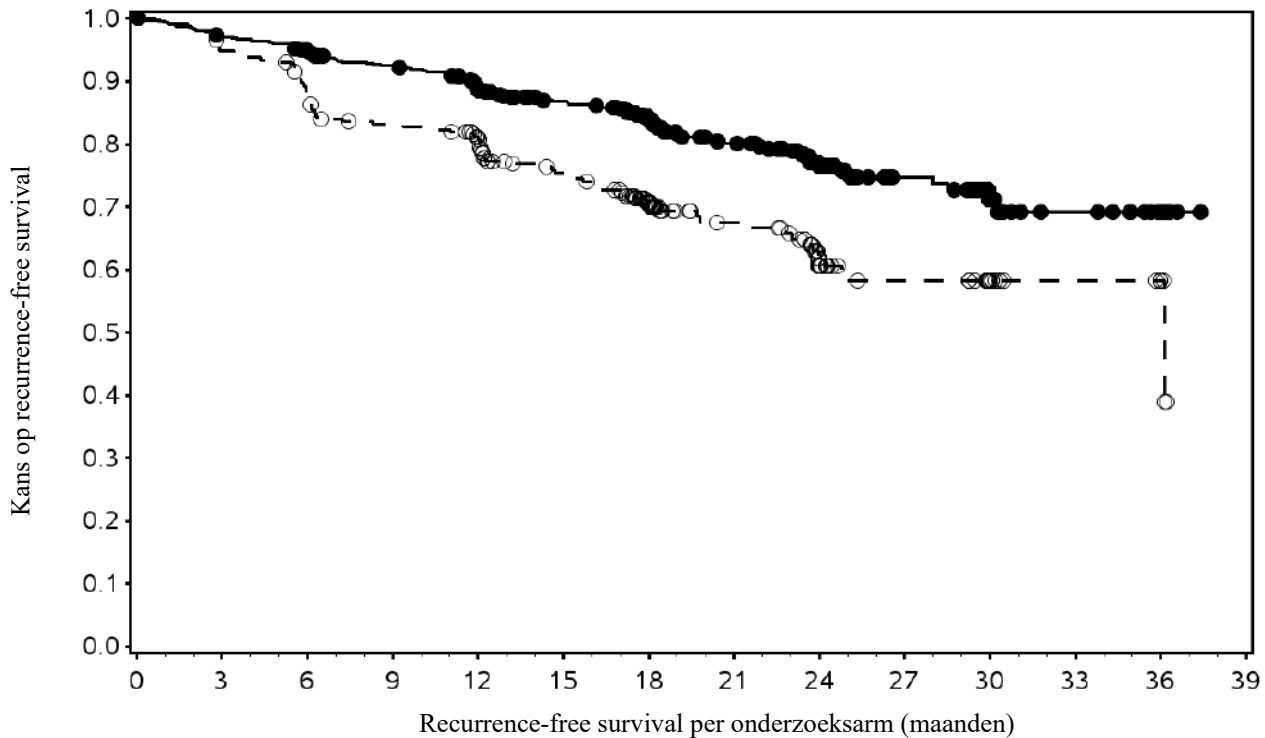
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Recurrence-free survival met een minimale follow-up van 15,6 maanden		
Recurrence-free survival		
Events	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazardratio ^a		0,53
95%-BI		(0,40, 0,71)
Mediaan (95%-BI) maanden	NR	36,14 (24,77, NR)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Percentage (95%-BI) na 18 maanden ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Op basis van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

Het RFS-voordeel werd consistent aangetoond over de belangrijkste subgroepen, waaronder stadium van de ziekte, T-categorie en leeftijd.

Figuur 8: Recurrence-free survival (CA20976K)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (events: 102/526), mediaan en 95%-BI: NR
- -○- - Placebo (events: 84/264), mediaan en 95%-BI: 36,14 (24,77, NR)
- Nivolumab vs. placebo - HR (95%-BI): 0,53 (0,40, 0,71)

Op basis van data cut-off: 21-feb-2023, minimale follow-up van 15,6 maanden

Gegevens over tumor-PDL-1-expressie waren beschikbaar voor 302/790 (38,2%) gerandomiseerde patiënten (respectievelijk 36,3% en 42,0% in de nivolumab en placebo armen), omdat PD-L1-expressie geen stratificatiefactor voor randomisatie was. De verkennende RFS-analyses per PD-L1-expressie toonden een HR voor nivolumab ten opzichte van placebo van 0,43 (95%-BI: 0,22; 0,84) bij patiënten (N=167) met PD-L1-expressie $\geq 1\%$, 0,82 (95%-BI: 0,44; 1,54) bij patiënten (N=135) met PD-L1-expressie $< 1\%$ en 0,50 (95%-BI: 0,34; 0,73) bij patiënten (N=488) met onbepaalde /niet gerapporteerde/niet beoordeelbare PD-L1-expressie.

Gerandomiseerd fase-3-onderzoek van nivolumab vs. ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als enkelvoudig middel voor de behandeling van patiënten na complete melanoomresectie werden onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd fase-3-onderzoek (CA209238). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten deel met een ECOG-performance status score van 0 of 1, met stadium IIIB/C of stadium IV AJCC (American Joint Committee on Cancer, 7^e editie) histologisch bevestigd melanoom die volledig chirurgisch was geresecteerd. Volgens AJCC 8^e editie, komt dit overeen met patiënten waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of met metastases. Patiënten werden geïnccludeerd ongeacht tumor-PD-L1-status. Patiënten met eerdere auto-immuunziekte en iedere andere aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden nodig was (≥ 10 mg prednison of equivalent per dag) of waarvoor andere immunosuppressieve medicatie nodig was en patiënten die eerder waren behandeld voor melanoom (met uitzondering van patiënten die waren geopereerd, die adjuvante radiotherapie hadden gekregen na neurochirurgische resectie van laesies van het centrale zenuwstelsel, en die eerder adjuvant waren behandeld met interferon ≥ 6 maanden voor randomisatie) en die eerder waren behandeld met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, of anti-CTLA-4-antilichaam

(waaronder ipilimumab of ieder ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel-costimulatie of checkpointpathways), werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Er werden in totaal 906 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 453) iedere 2 weken toegediend, of naar ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) iedere 3 weken toegediend gedurende 4 doses en daarna iedere 12 weken, vanaf week 24 tot 1 jaar. Randomisatie werd gestratificeerd naar tumor-PD-L1-expressie ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /niet te bepalen) en ziektestadium volgens het AJCC-systeem voor stadiëring. Beoordelingen van de tumor werden iedere 12 weken uitgevoerd gedurende de eerste 2 jaar en daarna iedere 6 maanden. Het primaire eindpunt was recurrence-free-survival (RFS). RFS, zoals beoordeeld door de onderzoeker, werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van eerste terugkeer (lokaal, regionaal, of metastase op afstand), nieuw primair melanoom of overlijden met iedere oorzaak (datgene wat als eerste optrad).

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 55 jaar (spreiding: 18-86), 58% was man en 95% was wit. ECOG-performance status score bij baseline was 0 (90%) of 1 (10%). De meerderheid van de patiënten had AJCC stadium III ziekte (81%) en 19% had stadium IV ziekte. Achtenveertig procent van de patiënten had macroscopische lymfeklieren en 32% had tumorulceraties. Tweeënveertig procent van de patiënten had een BRAF V600-mutatie, terwijl 45% BRAF-wildtype was en bij 13% was de BRAF-status onbekend. Voor wat betreft tumor-PD-L1-expressie; 34% van de patiënten had een PD-L1-expressie $\geq 5\%$ en 62% had $< 5\%$ zoals bepaald met een test in het klinische onderzoek. Onder de patiënten met meetbare tumor-PD-L1-expressie, was de verdeling van de patiënten over de behandelgroepen evenwichtig verdeeld. Tumor-PD-L1-expressie werd bepaald met de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-test.

Bij een primaire vooraf gespecificeerde interimanalyse (minimale follow-up 18 maanden) werd een statistisch significante verbetering in RFS aangetoond met nivolumab in vergelijking met ipilimumab met een HR van 0,65 (97,56%-BI: 0,51, 0,83; gestratificeerde log-rank $p < 0,0001$). Bij een geüpdatete beschrijvende RFS-analyse, met een minimale follow-up van 24 maanden, werd een verbetering in RFS bevestigd met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$) en OS was niet matuur. Werkzaamheidsresultaten met een minimale follow-up van 36 maanden (RFS vooraf gespecificeerde finale analyse) en 48 maanden (OS vooraf gespecificeerde finale analyse) zijn weergegeven in tabel 14 en figuur 9 en 10 (gehele gerandomiseerde populatie).

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten (CA209238)

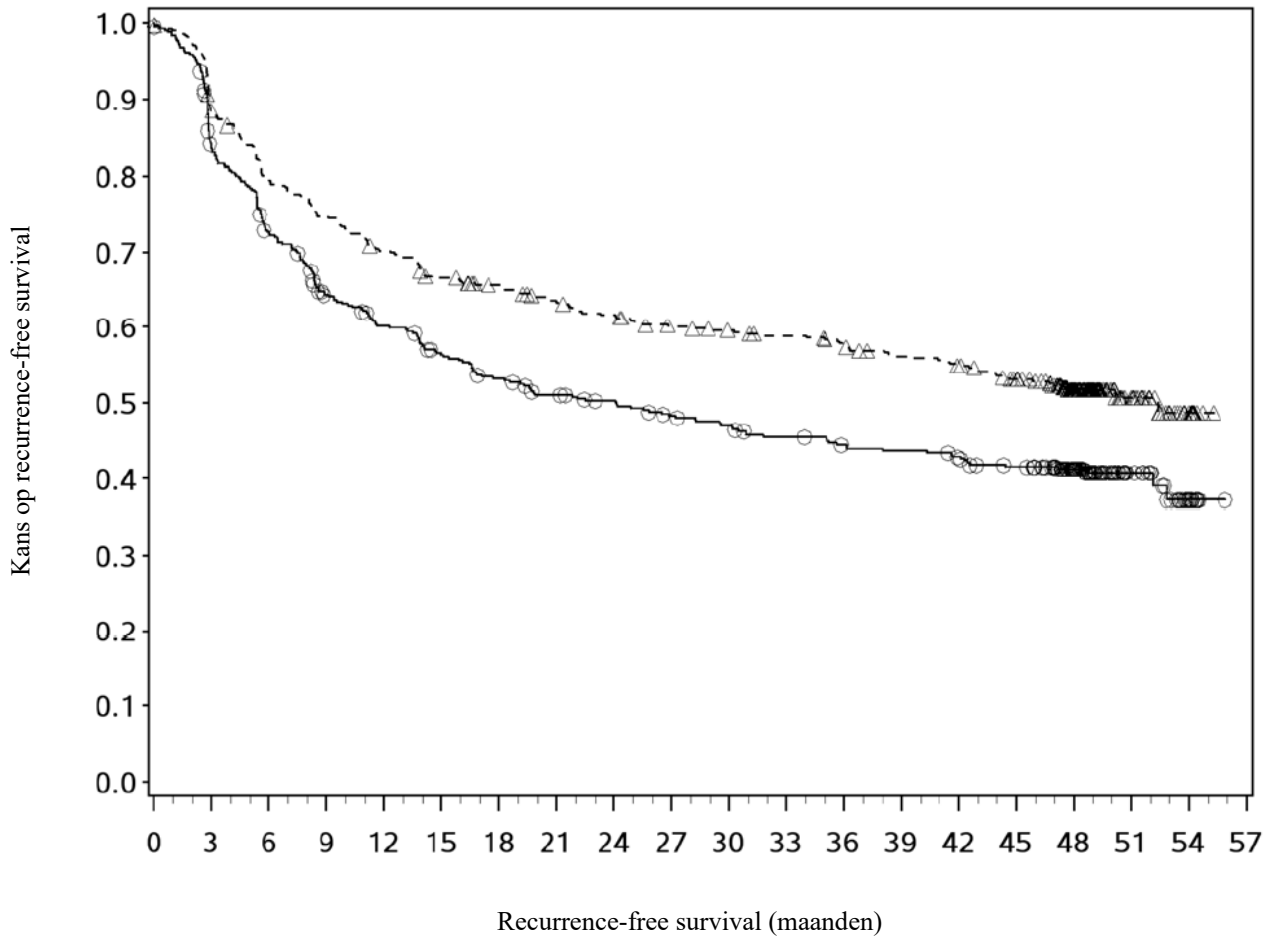
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Finale vooraf gespecificeerde analyse		
Recurrence-free survival met een minimale follow-up van 36 maanden		
Events	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Hazardratio ^a		0,68
95%-BI		(0,56, 0,82)
p-waarde		$p < 0,0001$
Mediaan (95%-BI) maanden	NR (38,67, NR)	24,87 (16,62, 35,12)
Recurrence-free survival met een minimale follow-up van 48 maanden		
Events	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Hazardratio ^a		0,71
95%-BI		(0,60, 0,86)
Mediaan (95%-BI) maanden	52,37 (42,51, NR)	24,08 (16,56, 35,09)
Rate (95%-BI) na 12 maanden	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rate (95%-BI) na 18 maanden	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rate (95%-BI) na 24 maanden	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rate (95%-BI) na 36 maanden	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rate (95%-BI) na 48 maanden	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Finale vooraf gespecificeerde analyse		
Totale overleving met een minimale follow-up van 48 maanden		
Events	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Hazardratio ^a		0,87
95,03%-BI		(0,66, 1,14)
p-waarde		0,3148
Mediaan (95%-BI) maanden	Niet bereikt	Niet bereikt
Rate (95%-BI) na 12 maanden	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rate (95%-BI) na 18 maanden	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rate (95%-BI) na 24 maanden	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rate (95%-BI) na 36 maanden	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rate (95%-BI) na 48 maanden	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Verkregen uit een gestratificeerd proportioneel hazards model.

Met een minimale follow-up van 36 maanden liet de studie een statistisch significante verbetering zien in RFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar de nivolumab-arm vergeleken met de ipilimumab 10 mg/kg-arm. Het RFS-voordeel werd consistent aangetoond over de subgroepen, waaronder tumor-PD-L1-expressie, BRAF-status en stadium van de ziekte. Met een minimale follow-up van 48 maanden, zoals weergegeven in figuur 9, bleef de studie een verbetering in RFS aantonen in de nivolumab-arm vergeleken met de ipilimumab-arm. Voordeel in RFS werd behouden in alle subgroepen.

Figuur 9: Recurrence-free survival (CA209238)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

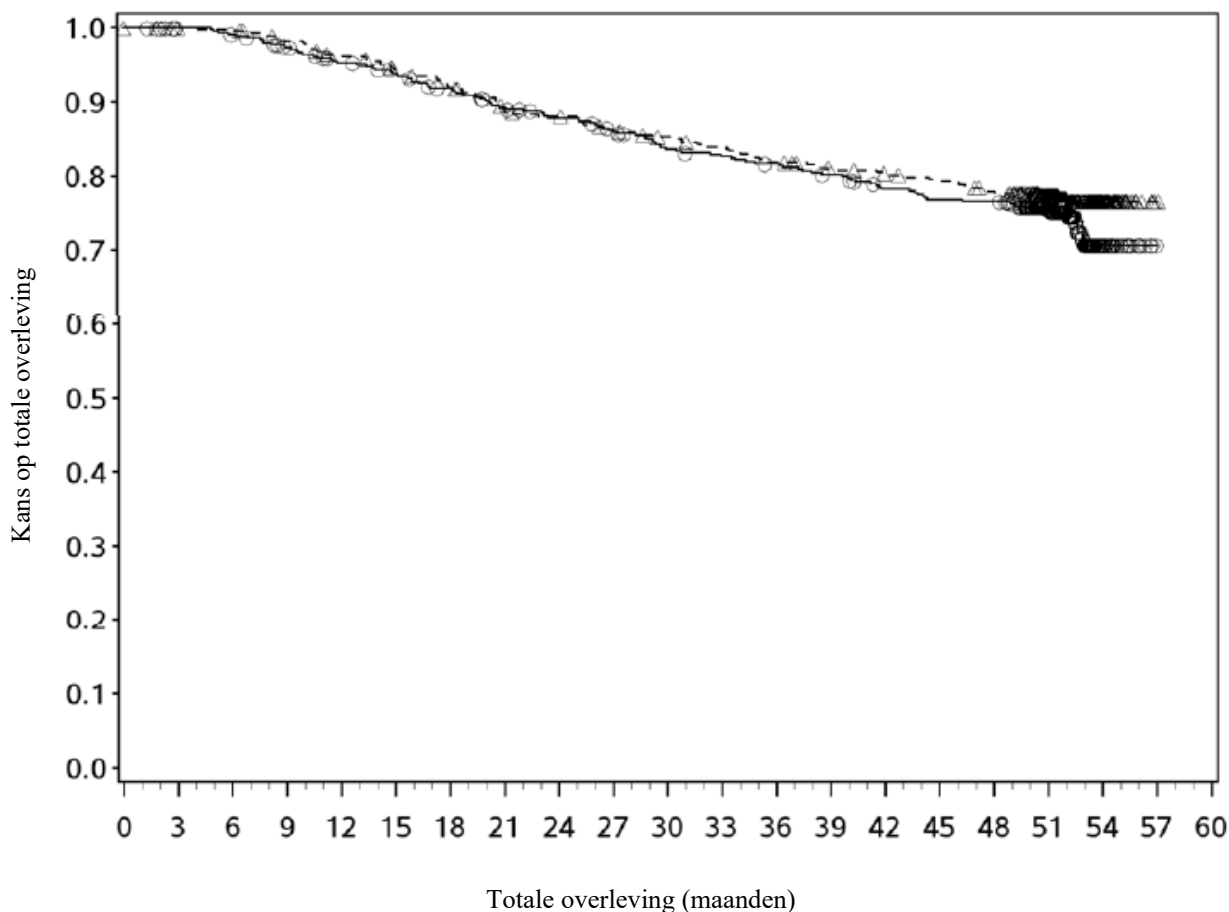
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figuur 10: Totale overleving (CA209238)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab	453	450	447	438	427	416	405	388	383	373	366	359	350	341	337	332	324	237	45	1	0
Ipilimumab	453	447	442	430	416	407	395	382	373	363	350	345	340	333	322	316	315	218	40	0	0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Met een minimale follow-up van 48 maanden, zoals weergegeven in figuur 10, werd mediane OS in geen van de groepen bereikt (HR = 0,87, 95,03%-BI: 0,66, 1,14; p-waarde: 0,3148). De OS-cijfers zijn beïnvloed door de effecten van volgende behandelingen tegen kanker. Van de patiënten in de nivolumab en ipilimumab armen, kreeg respectievelijk 33% en 42% een volgende behandeling. Van de patiënten in de nivolumab- en ipilimumab armen, kreeg respectievelijk 23% en 34% een volgende immuuntherapie (waaronder anti-PD1-behandeling, anti-CTLA-4-antilichaam of andere immuuntherapie).

De kwaliteit van leven (QoL, Quality of life) met nivolumab bleef stabiel en dicht bij de waarden op baseline tijdens de behandeling, zoals beoordeeld door middel van valide en betrouwbare schalen zoals de EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 en de EQ-5D utility index en visuele analoge schaal (VAS).

Niet-kleincellige longkanker

Neoadjuvante behandeling van NSCLC

Gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek van nivolumab in combinatie met platinabevattende chemotherapie vs. platinabevattende chemotherapie (CA209816)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met platinabevattende chemotherapie gedurende 3 cycli werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209816).

Aan het onderzoek namen patiënten deel met ECOG-performancestatus 0 of 1, meetbare ziekte (volgens RECIST versie 1.1), reseceerbare tumoren en histologisch bevestigde NSCLC in stadium IB (≥ 4 cm), II of IIIA (volgens de stadiëringscriteria van de 7^e editie van AJCC/Union for International Cancer Control [UICC]).

De volgende selectiecriteria definiëren patiënten met een hoog risico op terugkeer van de ziekte die binnen de therapeutische indicatie vallen en representatief zijn voor een patiëntenpopulatie met ziekte in stadium II-IIIa volgens de stadiëringscriteria van de 7^e editie van AJCC/UICC: alle patiënten met een tumorgrootte ≥ 5 cm; alle patiënten met ziektestatus N1 of N2 (ongeacht de grootte van de primaire tumor); patiënten met meerdere tumornodules in ofwel dezelfde kwab ofwel verschillende ipsilaterale kwabben; patiënten met tumoren die thoracale structuren zijn binnengedrongen (direct invasief in viscerale pleura, pariëtale pleura, borstwand, middenrif, nervus phrenicus, pleura mediastinalis, pariëtaal pericard, mediastinum, hart, grote vaten, trachea, nervus laryngeus recurrens, slokdarm, wervellichaam, carina); of tumoren waarbij de hoofdbronchus betrokken is; of tumoren die in verband worden gebracht met atelectase of obstructieve pneumonitis die zich uitstrekt naar het hilumgebied of waarbij de hele long is aangedaan.

Aan het onderzoek deden geen patiënten mee met N2-status met tumoren die ook het mediastinum, het hart, de grote vaten, de trachea, de nervus laryngeus recurrens, de slokdarm, het wervellichaam of de carina waren binnengedrongen, of met één of meerdere afzonderlijke tumornodules in een andere ipsilaterale kwab.

Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde NSCLC, bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties (testen op EGFR-mutaties of ALK-translocaties was niet verplicht bij opname in het onderzoek), perifere neuropathie van graad 2 of hoger, actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressieniveau van de tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ of niet-kwantificeerbaar), stadium van de ziekte (IB/II vs. IIIA) en geslacht (man vs. vrouw). Patiënten werden geïncludeerd ongeacht de PD-L1-status van hun tumor. Tumor-PD-L1-expressie werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

In totaal werden 358 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met platinabevattende chemotherapie (n = 179) of platinabevattende chemotherapie (n = 179). Bij patiënten in de arm die nivolumab in combinatie met chemotherapie kreeg, werd iedere 3 weken 360 mg nivolumab intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met platinabevattende chemotherapie, tot een maximum van 3 cycli. Patiënten in de chemotherapie-arm kregen iedere 3 weken platinabevattende chemotherapie toegediend, tot een maximum van 3 cycli. De platinabevattende chemotherapie bestond afhankelijk van de keuze van de onderzoeker uit paclitaxel 175 mg/m² of 200 mg/m² en carboplatine AUC 5 of AUC 6 (ongeacht de histologie); pemetrexed 500 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² (niet-plaveiselcelhistologie); of gemcitabine 1000 mg/m² of 1250 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² (plaveiselcelhistologie). In de chemotherapie-arm omvatten twee aanvullende mogelijke behandelingsregimes vinorelbine 25 mg/m² of 30 mg/m² en cisplatine 75 mg/m²; of docetaxel 60 mg/m² of 75 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² (ongeacht de histologie).

Tumorbeoordelingen werden uitgevoerd bij baseline, binnen 14 dagen na de operatie, na de operatie 2 jaar lang iedere 12 weken, vervolgens 3 jaar lang iedere 6 maanden, en 5 jaar lang jaarlijks tot terugkeer of progressie van de ziekte. De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren eventvrije overleving (EFS) op basis van BICR-beoordeling en pathologische complete respons (pCR) op basis van Blinded-Independent Pathology Review (BIPR). OS was een belangrijke secundaire uitkomstmaat voor werkzaamheid, en haalbaarheid van een operatie was een van de exploratieve eindpunten.

Kenmerken bij baseline in de ITT-populatie waren over het algemeen gelijk verdeeld over de behandelgroepen. De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 34-84), waarbij 51% van de patiënten ≥ 65 jaar was en 7% van de patiënten ≥ 75 jaar; 50% van de patiënten was Aziatisch, 47% was wit en 71% was man. De ECOG-performancestatus bij baseline was 0 (67%) of 1 (33%); 50% van de patiënten had een PD-L1 $\geq 1\%$ en 43% een PD-L1 $< 1\%$; 5% had ziekte in stadium IB, 17% in

stadium IIA, 13% in stadium IIB en 64% in stadium IIIA; 51% had plaveiselcel- en 49% had niet-plaveiselcelhistologie, en 89% was voormalig/huidig roker. Bij 83% van de patiënten in de arm die nivolumab in combinatie met chemotherapie kreeg, werd een definitieve operatie uitgevoerd, vs. 75% van de patiënten in de chemotherapie-arm. In de arm die nivolumab in combinatie met chemotherapie kreeg, kreeg 14,8% van de patiënten adjuvante systemische behandeling, en in de chemotherapie-arm was dit 25%.

Bij de laatste pCR-analyse en de vooraf gespecificeerde interim-EFS-analyse (minimale follow-up van 21 maanden) bij alle gerandomiseerde patiënten, werd een statistisch significante verbetering aangetoond in de pCR en EFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab in combinatie met chemotherapie in vergelijking met alleen chemotherapie. Het pCR-responspercentage was 24% in de arm met nivolumab in combinatie met chemotherapie en 2,2% in de chemotherapie-arm (verschil van pCR van 21,6, 99%-BI: 13,0, 30,3; oddsratio van pCR van 13,9, 99%-BI: 3,49, 55,75; gestratificeerde p-waarde < 0,0001). De mediane EFS was 31,6 maanden in de arm met nivolumab in combinatie met chemotherapie en 20,8 maanden in de chemotherapie-arm (HR = 0,63, 97,38%-BI: 0,43, 0,91; gestratificeerde log-rank p-waarde = 0,0052). De HR voor OS was 0,57 (99,67%-BI: 0,30, 1,07) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie.

Verkennde subgroepanalyse op PD-L1-expressie van de tumor en het ziektestadium

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten voor de subgroep patiënten met PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en ziektestadium II-IIIa van een verkennende analyse met minimale follow-up van 32,9 maanden zijn samengevat in tabel 15.

Tabel 15: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumor-PD-L1 $\geq 1\%$ en ziektestadium II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + chemotherapie (n = 81)	chemotherapie (n = 86)
Eventvrije overleving volgens BICR		
Events	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Hazardratio ^a (95%-BI)		0,49 (0,29, 0,83)
Mediaan (maanden) ^b (95%-BI)	NR (44,42, NR)	26,71 (13,40, NR)
Pathologische complete respons volgens BIPR		
Responsen	26 (32,1%)	2 (2,3%)
95%-BI ^c	(22,2, 43,4)	(0,3, 8,1)
Verskil van pCR (95%-BI) ^d	29,8% (19,0, 40,7)	

^a Op basis van een niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b Kaplan-Meier-schatting.

^c Op basis van Clopper-Pearson-methode.

^d Tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval voor ongewogen verschil is berekend met de Newcombe-methode.

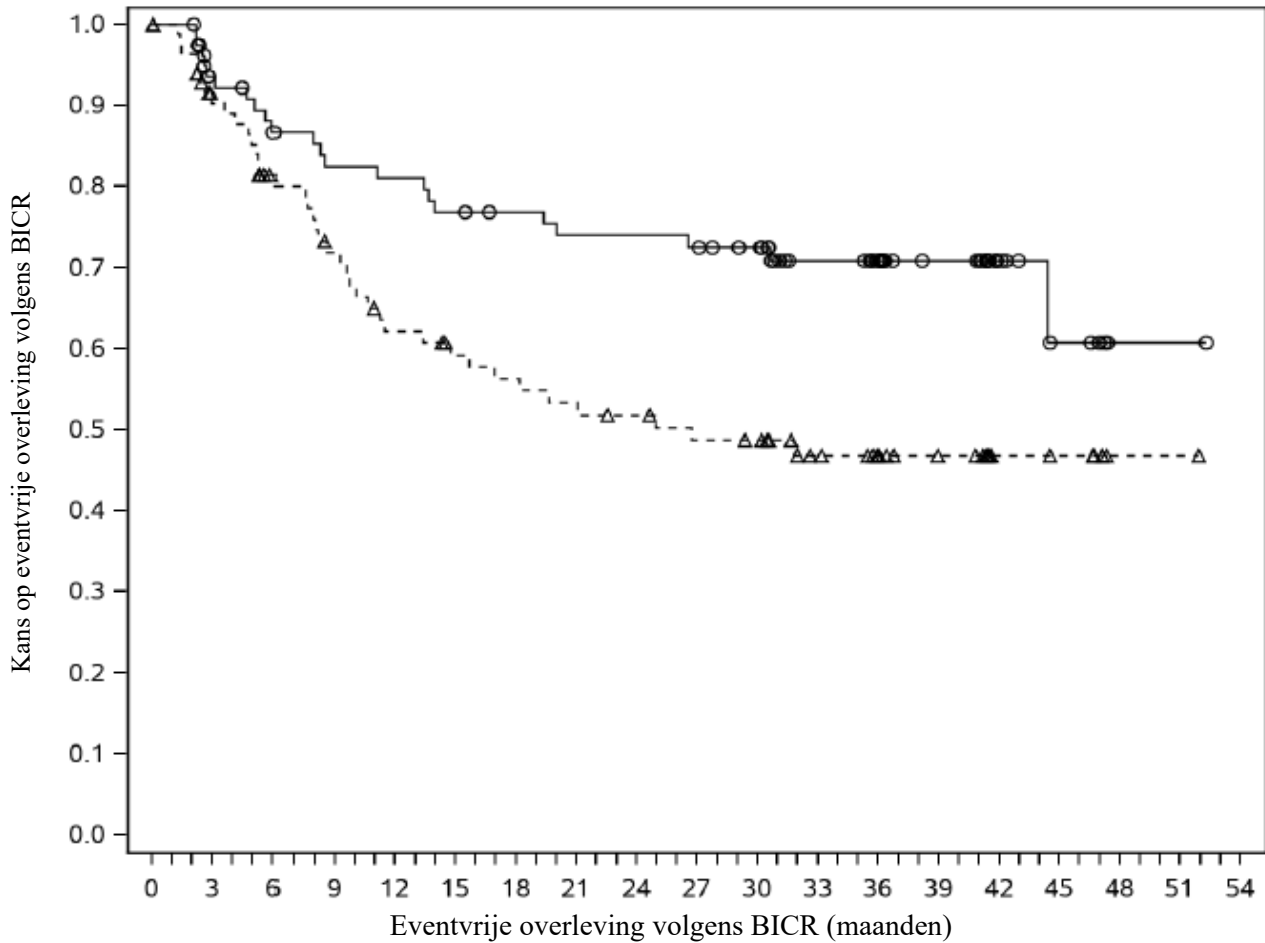
* Stadiëringcriteria van de 7^e editie van AJCC/UICC.

Minimale follow-up voor EFS was 32,9 maanden, data cut-off: 06-sep-2022

Data cut-off voor pCR: 28-jul-2020

De Kaplan-Meier-curven voor EFS voor de subgroep patiënten met tumor-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en ziektestadium II-IIIa, met minimale follow-up van 32,9 maanden, zijn weergegeven in figuur 11.

Figuur 11: Kaplan-Meier-curven voor EFS bij patiënten met tumor-PD-L1 \geq 1% en ziektestadium II-IIIa (CA209816)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chemotherapie

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

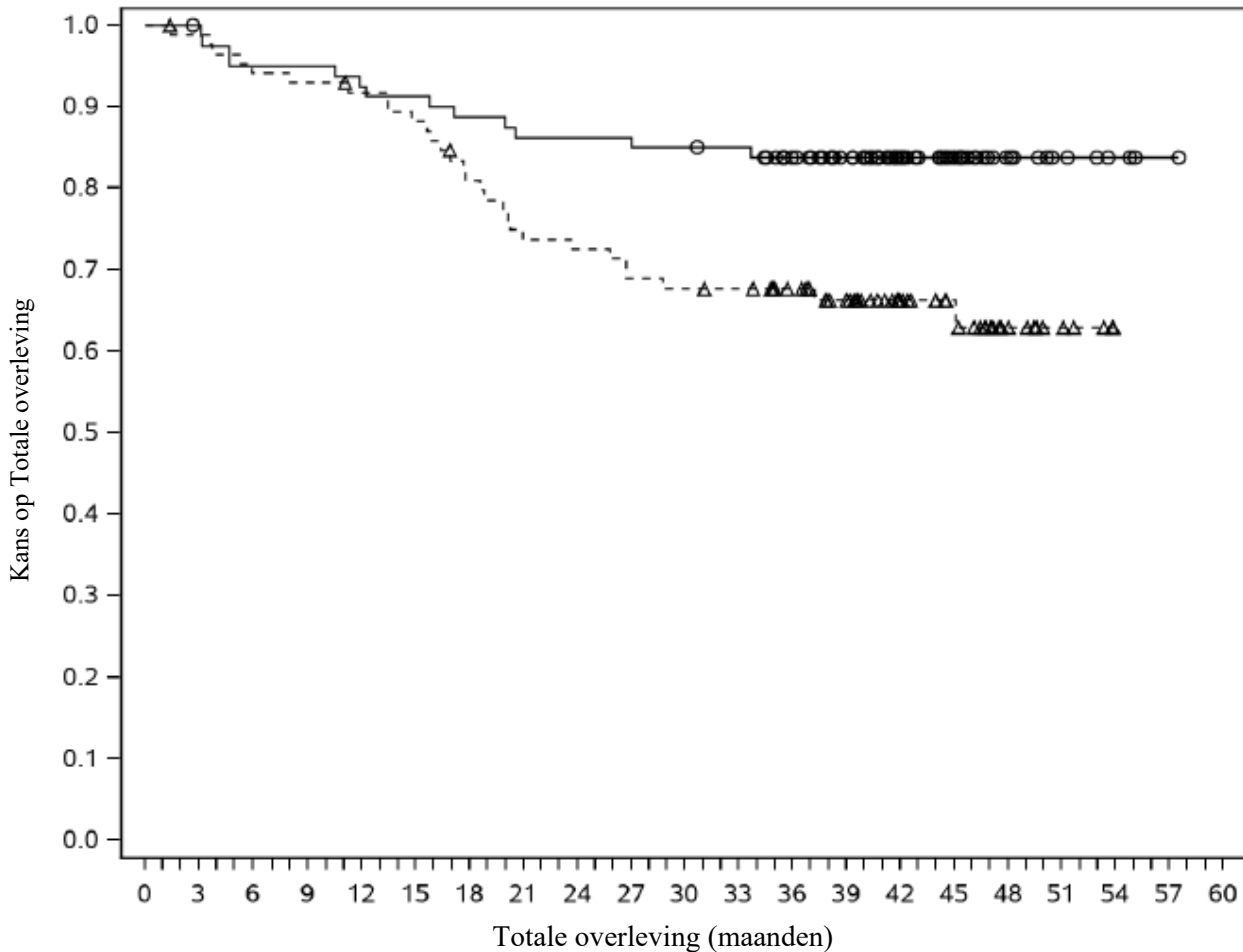
—○— Nivolumab + chemotherapie (events: 22/81), mediaan en 95%-BI: NR (44,42, NR)

---△--- Chemotherapie (events: 39/86), mediaan en 95%-BI: 26,71 (13,40, NR)

Op basis van data cut-off: 06-sep-2022, minimale follow-up van 32,9 maanden

Ten tijde van de geüpdatete EFS-analyse werd een interimanalyse voor OS uitgevoerd (minimale follow-up van 32,9 maanden). De verkennende, beschrijvende HR voor OS bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie \geq 1% en ziektestadium II-IIIa was 0,43 (95%-BI: 0,22, 0,83) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie. De Kaplan-Meier-curven voor OS voor de subgroep patiënten met tumor-PD-L1-expressie \geq 1% en ziektestadium II-IIIa, met een minimale follow-up van 32,9 maanden, zijn weergegeven in figuur 12.

Figuur 12: Kaplan-Meier-curven voor OS bij patiënten met tumor-PD-L1 $\geq 1\%$ en ziektestadium II-IIIa (CA209816)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Chemotherapie

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Nivolumab + chemotherapie (events: 13/81), mediaan en 95%-BI: NR

---△--- Chemotherapie (events: 29/86), mediaan en 95%-BI: NR

Op basis van data cut-off: 06-sep-2022, minimale follow-up van 32,9 maanden

Eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellige longkanker

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platinabevattende chemotherapie vs. 4 cycli van platinabevattende chemotherapie (CA2099LA)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 360 mg iedere 3 weken in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken en 2 cycli van platinabevattende chemotherapie werden onderzocht in een gerandomiseerde, open label fase 3-studie (CA2099LA). Aan de studie namen patiënten deel (18 jaar of ouder) met histologisch bevestigde niet-plaveiselcel of plaveiselcel stadium IV of terugkerende NSCLC (volgens de 7^e classificatie van de International Association for the Study of Lung Cancer), ECOG performance status 0 of 1 en die niet eerder een behandeling tegen kanker hadden ontvangen (waaronder EGFR en ALK remmers). De patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-status van hun tumoren.

Patiënten met sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-translocaties, actieve (onbehandelde) hersenmetastasen, carcinomateuze meningitis, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immuunsuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Patiënten met hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor deelname indien

neurologisch terug op baseline, minstens 2 weken voor de inclusie en ofwel niet meer behandeld met corticosteroiden ofwel met een stabiele of afnemende dosering van < 10 mg dagelijkse prednisonequivalenten. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van histologie (plaveiselcel vs. niet-plaveiselcel), PD-L1-expressieniveau van de tumor ($\geq 1\%$ vs. < 1%) en geslacht (man vs. vrouw).

In totaal werden 719 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab en platinabevattende chemotherapie (n = 361) of platinabevattende chemotherapie (n = 358). Patiënten in de nivolumab in de combinatie met ipilimumab en platinabevattende chemotherapie-arm, kregen nivolumab 360 mg iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platinabevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend gedurende 2 cycli. Patiënten in de chemotherapie-arm kregen platinabevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend gedurende 4 cycli; patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom konden optioneel onderhoudstherapie met pemetrexed krijgen.

De platinabevattende chemotherapie bestond uit ofwel carboplatine (AUC 5 of 6) en pemetrexed 500 mg/m²; ofwel cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m² voor niet-plaveiselcel-NSCLC; ofwel carboplatine (AUC 6) en paclitaxel 200 mg/m² voor plaveiselcel-NSCLC.

De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot maximaal 24 maanden. De behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als de onderzoeker van mening was dat de patiënt er klinisch voordeel bij had. Patiënten die de behandeling staakten vanwege een bijwerking die werd toegeschreven aan ipilimumab, mochten de behandeling met nivolumab als monotherapie voortzetten. Beoordelingen van de tumor werden 6 weken na de eerste dosis van de studiebehandeling uitgevoerd, gedurende de eerste 12 maanden, daarna iedere 12 weken tot aan ziekteprogressie of tot de studiebehandeling gestaakt werd.

De kenmerken van CA2099LA op baseline waren over het algemeen vergelijkbaar in alle behandelgroepen. De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 26-86) waarbij 51% ≥ 65 jaar en 10% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (89%) en man (70%). De ECOG performance status bij baseline was 0 (31%) of 1 (68%), 57% van de patiënten had een PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en 37% een PD-L1-expressie < 1%, 31% had plaveiselcel en 69% had niet-plaveiselcel-histologie, 17% had hersenmetastasen en 86% was voormalig/huidig roker. Geen van de patiënten was eerder met immunotherapie behandeld.

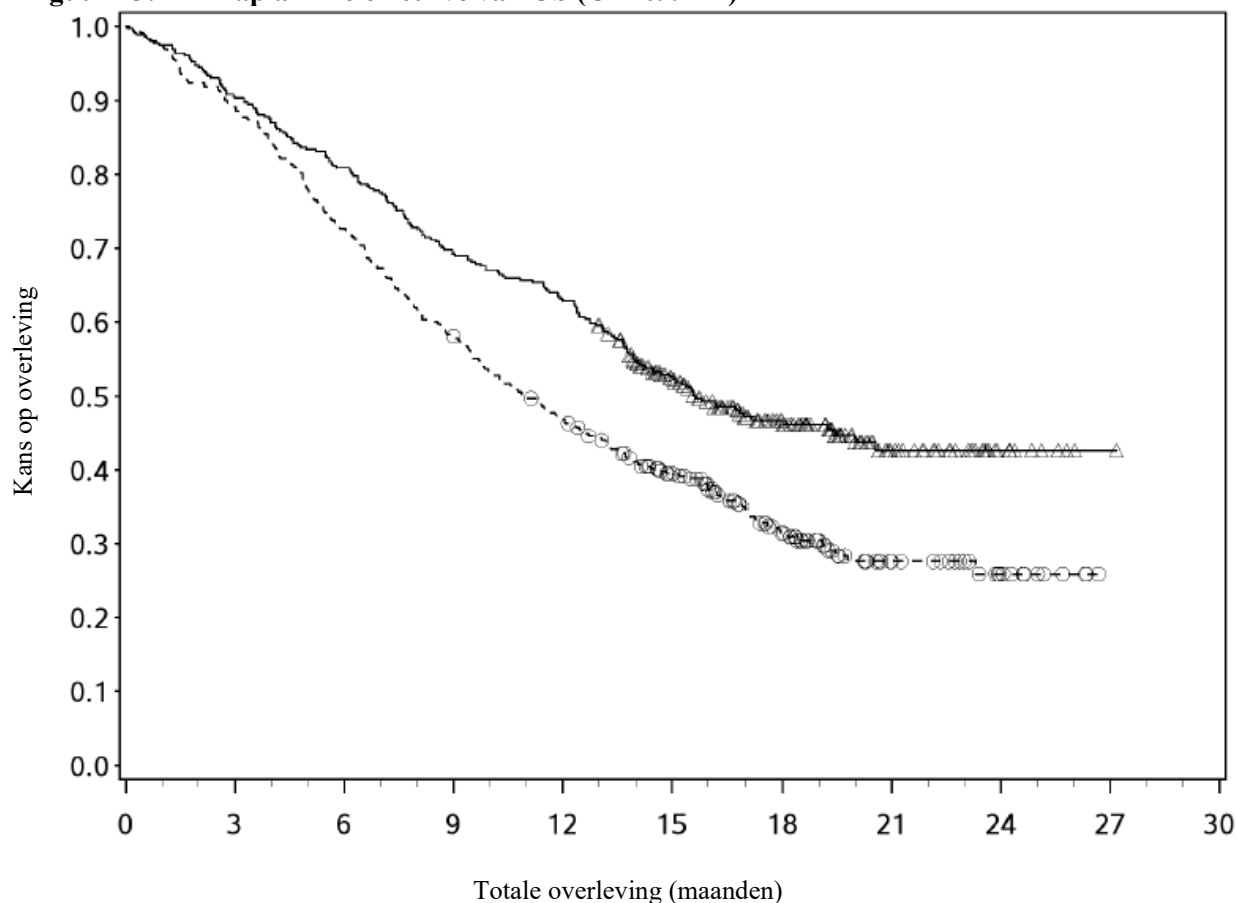
De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid van CA2099LA was OS. Additionele werkzaamheidseindpunten waren PFS, ORR en duur van de respons zoals beoordeeld door een BICR.

De studie liet een statistisch significant voordeel zien in OS, PFS en ORR bij de patiënten die waren gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab en platinabevattende chemotherapie, vergeleken met alleen platinabevattende chemotherapie, bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse na 351 events (87% van het geplande aantal events voor de finale analyse). Minimale follow-up voor OS was 8,1 maanden.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in figuur 13 (update van OS-analyse met een minimale follow-up van 12,7 maanden) en tabel 16 (primaire analyse met een minimale follow-up van 8,1 maanden).

Een geüpdatete werkzaamheidsanalyse werd uitgevoerd toen alle patiënten een minimale follow-up hadden van 12,7 maanden (zie figuur 13). Op het moment van deze analyse, was de hazardratio voor OS 0,66 (95%-BI: 0,55, 0,80) en de hazardratio voor PFS was 0,68 (95%-BI: 0,57, 0,82).

Figuur 13: Kaplan-Meier-curve van OS (CA2099LA)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab + chemotherapie

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chemotherapie

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab+ipilimumab + chemotherapie (events: 190/361), mediaan en 95%-BI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Chemotherapie (events: 242/358), mediaan en 95%-BI: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie (n = 361)	chemotherapie (n = 358)
Totale overleving		
Events	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Hazardratio (96,71%-BI) ^a		0,69 (0,55, 0,87)
Gestratificeerde log-rank p-waarde ^b		0,0006
Mediaan (maanden) (95%-BI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie (n = 361)	chemotherapie (n = 358)
Progressievrije overleving		
Events	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazardratio (97,48%-BI) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Gestratificeerde log-rank p-waarde ^c		0,0001
Mediaan (maanden) ^d (95%-BI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Totale responspercentage^e		
(95%-BI)	136 (37,7%) (32,7, 42,9)	90 (25,1%) (20,7, 30,0)
Gestratificeerde CMH test p-waarde ^f		0,0003
Complete respons (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Gedeeltelijke respons (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duur van de respons		
Mediaan (maanden) (95%-BI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% met duur ≥ 6 maanden ^g	74	41

^a Op basis van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b p-waarde is vergeleken met de voor deze interimanalyse toegekende alfa van 0,0329.

^c p-waarde is vergeleken met de voor deze interimanalyse toegekende alfa van 0,0252.

^d Kaplan-Meier schatting.

^e Deel met complete of partiële respons; BI gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.

^f p-waarde is vergeleken met de voor deze interimanalyse toegekende alfa van 0,025.

^g Gebaseerd op Kaplan-Meier schattingen van duur van de respons.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

28,8% en 41,1% van de patiënten in respectievelijk de combinatie- en chemotherapie-armen ontvingen vervolgens systemische therapie. 3,9% en 27,9% van de patiënten in respectievelijk de combinatie- en chemotherapie-armen ontving vervolgens immunotherapie (waaronder anti-PD-1-therapie, anti-PD-L1-therapie en anti-CTLA-4).

In de beschrijvende analyse van de subgroep in vergelijking met chemotherapie in studie CA2099LA, werd voordeel een betere OS aangetoond bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie met plaveiselcelhistologie (HR [95%-BI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) en bij patiënten met niet-plaveiselcelhistologie (HR [95%-BI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Tabel 17 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per tumor-PD-L1-expressie in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Tabel 17: Werkzaamheidsresultaten per tumor-PD-L1-expressie (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chemo- therapie	chemo- therapie	nivolumab + ipilimumab + chemo- therapie	chemo- therapie	nivolumab + ipilimumab + chemo- therapie	chemo- therapie	nivolumab + ipilimumab + chemo- therapie	chemo- therapie
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% tot 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Hazard- ratio OS (95%-BI)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
Hazard- ratio PFS (95%-BI)^a	0,77 (0,57, 1,03)		0,67 (0,53, 0,85)		0,71 (0,52, 0,97)		0,59 (0,40, 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hazardratio gebaseerd op niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

In totaal werden 70 NSCLC patiënten in de leeftijd ≥ 75 jaar geïncludeerd in studie CA2099LA (37 patiënten in de nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie-arm en 33 patiënten in de chemotherapie-arm). Een HR van 1,36 (95%-BI: 0,74, 2,52) in OS en een HR van 1,12 (95%-BI: 0,64, 1,96) in PFS werden waargenomen voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie vs. chemotherapie binnen deze subgroep van de studie. De ORR was 27,0% in de nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie-arm en 15,2% in de chemotherapie-arm. Drieënveertig procent van de patiënten in de leeftijd ≥ 75 jaar staakte de behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie. Werkzaamheids- en veiligheidsgegevens over nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie zijn beperkt in deze patiëntenpopulatie.

In een subgroepanalyse werd een verminderd overlevingsvoordeel waargenomen voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie ten opzichte van chemotherapie bij patiënten die nooit hadden gerookt. Gezien de lage aantallen patiënten kunnen echter geen definitieve conclusies getrokken worden uit deze gegevens.

Behandeling van NSCLC na eerdere chemotherapie

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 geïncludeerd 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 prednison-equivalenten zaten.

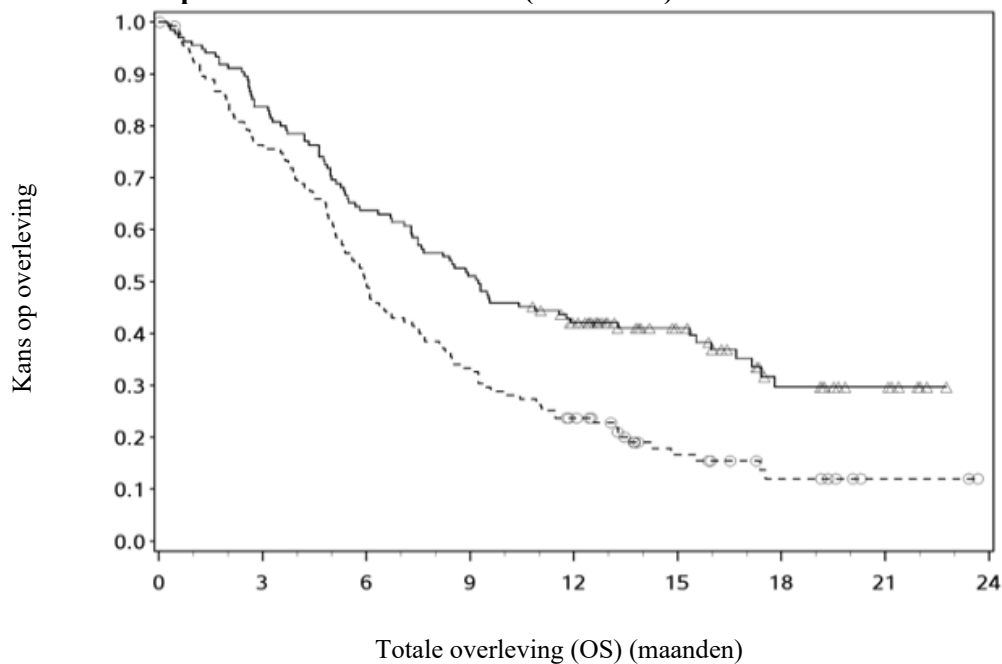
In totaal werden 272 patiënten gerandomiseerd om ofwel nivolumab in een dosis van 3 mg/kg (n = 135) te ontvangen, intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken of docetaxel (n = 137) 75 mg/m² iedere 3 weken. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of behandeling niet langer werd verdragen. De beoordelingen van de tumoren, volgens RECIST, versie 1.1, vond 9 weken na randomisatie plaats en vervolgens iedere 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 baselinekenmerken waren bij aanvang gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 39-85), met 44% \geq 65 jaar en 11% \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (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 14.

Figuur 14: 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 62,6 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 nivolumab-arm en 18 in de docetaxel-arm). 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 18.

Tabel 18: Werkzaamheidsresultaten (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primaire analyse		
Minimale follow-up: 10,6 maanden		
Totale overleving		
Events	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazardratio	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)
Bevestigde objectieve respons		
(95%-BI)	27 (20,0%) (13,6, 27,7)	12 (8,8%) (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%)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	Niet bereikt (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Progressievrije overleving		
Events	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Hazardratio	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)
Update van de analyse		
Minimale follow-up: 24,2 maanden		
Totale overleving^a		
Events	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Hazardratio	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)
Bevestigde objectieve respons		
(95%-BI)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ^a -18,0 ^a)
Progressievrije overleving		
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
Update van de analyse Minimale follow-up: 62,6 maanden		
Totale overleving		
Events	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Hazardratio		0,62
95%-BI		(0,48, 0,79)
Aantal (95%-BI) bij 60 maanden	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Bevestigde objectieve respons		
(95%-BI)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	25,2 (2,9-706 ^a)	7,5 (0,0 ^a -18,0 ^a)
Progressievrije overleving		
Aantal (95%-BI) bij 60 maanden	9,4 (4,8, 15,8)	Alle patiënten vertoonden progressie, waren gecensureerd, of niet meer te volgen voor follow-up
^a	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 nivolumab-arm (18,5%) en de docetaxel-arm (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%.

Fase 2-onderzoek met 1 groep (CA209171)

Onderzoek CA209171 was een eenarmig, open-label onderzoek naar nivolumab monotherapie bij patiënten met eerder behandeld gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom. Veiligheid was het primaire eindpunt en werkzaamheid was een secundair eindpunt. Van de 811 behandelde patiënten, hadden er 103 (13%) een ECOG performance score van 2, waren er 686 (85%) < 75 jaar en waren er 125 (15%) ≥ 75 jaar. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden in alle behandelde patiënten en het totale veiligheidsprofiel van nivolumab was gelijk in de subgroepen. Werkzaamheidsresultaten op basis van door de onderzoeker beoordeelde ORR zijn weergegeven in tabel 19 hieronder.

Tabel 19: ORR op basis van patiënten die beoordeeld konden worden – totaal en per subgroep (CA209171)

Resultaten	Totaal	ECOG PS 2	< 75 jaar	≥ 75 jaar
N responders/ N beoordeelbaar ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95%-BI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a incl. bevestigde en niet-bevestigde responsen, scans waren alleen verplicht in week 8/9 en week 52.

^b CR+PR, betrouwbaarheidsinterval op basis van de Clopper en Pearson-methode.

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.

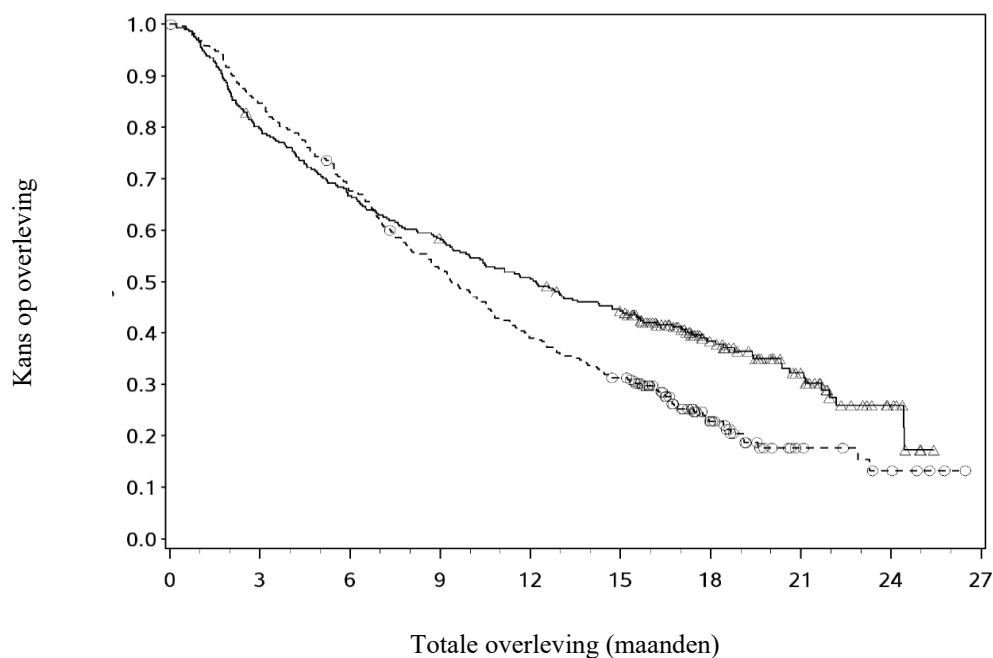
In totaal werden 582 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken (n = 292) of docetaxel 75 mg/m² iedere 3 weken (n = 290). Behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of totdat de behandeling niet langer werd 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 34% ≥ 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 15.

Figuur 15: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209057)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab 3 mg/kg		232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel		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 20.

Tabel 20: Werkzaamheidsresultaten (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Vooraf gespecificeerde interimanalyse		
Minimale follow-up: 13,2 maanden		
Totale overleving		
Events	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazardratio ^a (95,92%-BI)		0,73 (0,59, 0,89)
p-waarde ^b		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)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bevestigde objectieve respons	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95%-BI)	(14,8, 24,2)	(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%)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Progressievrije overleving		
Events	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazardratio		0,92
95%-BI		(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)
Update van de analyse		
Minimale follow-up: 24,2 maanden		
Totale overleving^c		
Events	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazardratio ^a		0,75
(95%-BI)		(0,63, 0,91)
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Bevestigde objectieve respons	19,2%	12,4%
(95%-BI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Progressievrije overleving		
Aantal (95%-BI) bij 24 maanden	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Update van de analyse Minimale follow-up: 62,7 maanden		
Totale overleving^d		
Events	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazardratio ^a (95%-BI)		0,70 (0,58, 0,83)
Aantal (95%-BI) bij 60 maanden	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Bevestigde objectieve respons		
(95%-BI)	19,5% (15,1, 24,5)	12,4% (8,8, 16,8)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Progressievrije overleving		
Aantal (95%-BI) bij 60 maanden	7,5 (4,5, 11,4)	Alle patiënten vertoonden progressie, waren gecensureerd, of niet meer te volgen voor follow-up

^a Verkregen met een gestratificeerd proportioneel hazard model.

^b P-waarde verkregen met een a log-rank test gestratificeerd op eerdere onderhoudstherapie en behandelijn; het overeenkomende O'Brien-Fleming werkzaamheidsgrens significantieniveau is 0,0408.

^c Zestien patiënten (6%) die waren gerandomiseerd naar docetaxel werden op enig moment overgezet op nivolumab

^d Zeventien 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-arm en 77% van de patiënten in de docetaxel-arm. 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-arm 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 21 geeft een samenvatting van de resultaten van ORR en OS volgens tumor-PD-L1-expressie.

Tabel 21: ORR en OS volgens tumor-PD-L1-expressie (CA209057)

PD-L1-expressie	nivolumab	docetaxel	
ORR volgens tumor-PD-L1-expressie			
Minimale follow-up: 13,2 maanden			
			Odds ratio (95%-BI)
< 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)
≥ 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)
≥ 1% tot < 10% ^a	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)
≥ 10% tot < 50% ^a	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)
≥ 50% ^a	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)
OS volgens tumor-PD-L1-expressie			
Minimale follow-up: 13,2 maanden			
	Aantal events (aantal patiënten)		Niet-gestratificeerd Hazardratio (95%-BI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1% tot < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10% tot < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Update van de analyse			
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)
Update van de analyse			
Minimale follow-up: 62,7 maanden			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

* 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.

Maligne pleuraal mesothelioom

Gerandomiseerde fase 3-studie naar nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. chemotherapie (CA209743)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken werd onderzocht in een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie (CA209743). Aan de studie namen patiënten (18 jaar of ouder) deel met histologisch bevestigd en voorheen onbehandeld maligne pleuraal mesothelioom van epithelioïde of niet-epithelioïde histologie, ECOG performance status 0 of 1 en geen palliatieve radiotherapie binnen 14 dagen na de eerste studietherapie. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht de PD-L1-status van hun tumor.

Patiënten met primitief peritoneaal, pericardiaal, testis- of tunica vaginalis mesothelioom, interstitiële longziekte, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen die systemische immunosuppressie vereisen, en hersenmetastase (tenzij chirurgisch geresceerd of behandeld met stereotaxische radiotherapie en geen evolutie binnen 3 maanden voor inclusie in de studie) werden uitgesloten van de studie. De randomisatie werd gestratificeerd naar histologie (epithelioïde vs. sarcomatoïde of gemengde histologische subtypes) en geslacht (man vs. vrouw).

In totaal werden 605 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab (n = 303) of chemotherapie (n = 302) te krijgen. Patiënten in de nivolumab in combinatie met ipilimumab-arm kregen nivolumab 3 mg/kg gedurende 30 minuten via intraveneuze infusie iedere 2 weken in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg gedurende 30 minuten via intraveneuze infusie iedere 6 weken gedurende maximaal 2 jaar. Patiënten in de chemotherapie-arm kregen chemotherapie gedurende maximaal 6 cycli (elke cyclus duurde 21 dagen). De chemotherapie bestond uit cisplatine 75 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m² of carboplatine 5 AUC en pemetrexed 500 mg/m².

De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, of gedurende maximaal 24 maanden. De behandeling kon worden voortgezet na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en als er door de onderzoeker verwacht werd dat er klinisch voordeel werd behaald. Patiënten die de combinatiebehandeling staakten vanwege een bijwerking werd toegeschreven aan ipilimumab, mochten de behandeling met nivolumab monotherapie voortzetten. Beoordelingen van de tumor werden elke 6 weken na de eerste dosis van de studiebehandeling uitgevoerd, gedurende de eerste 12 maanden, daarna iedere 12 weken tot aan ziekteprogressie of tot de studiebehandeling gestaakt werd.

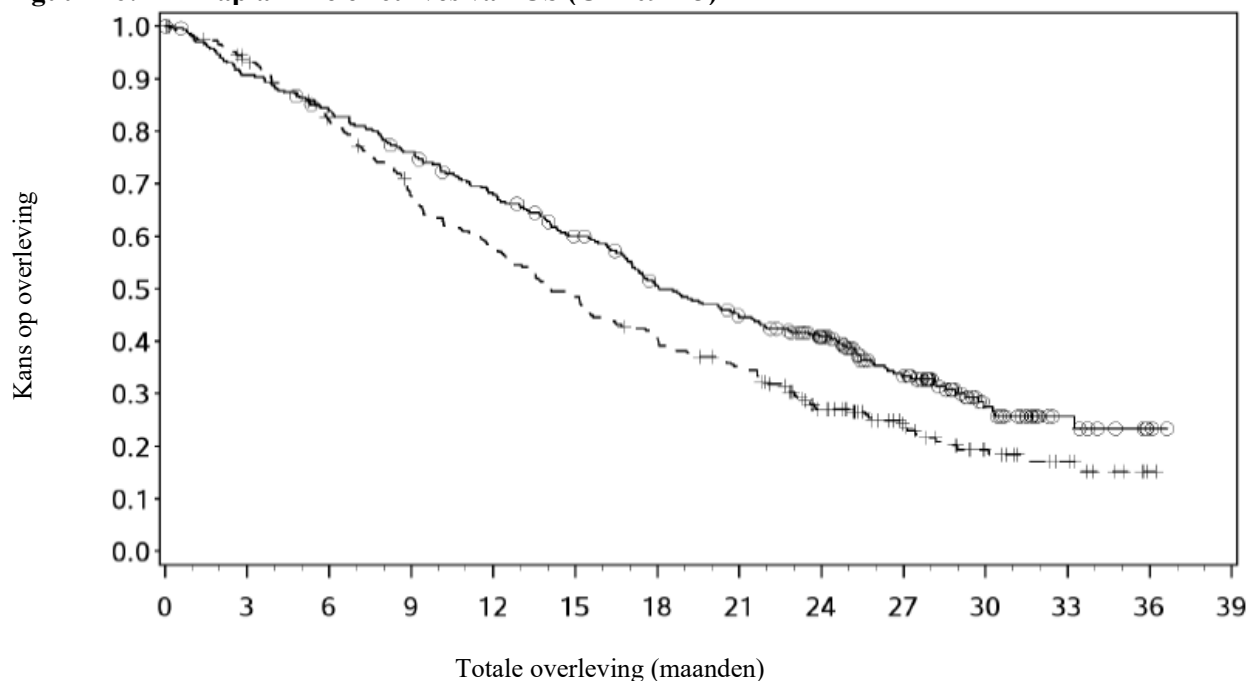
De kenmerken van CA209743 bij baseline waren over het algemeen in evenwicht binnen alle behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 69 jaar (spreiding: 25-89) met 72% ≥ 65 jaar en 26% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (85%) en man (77%). De ECOG performance status bij baseline was 0 (40%) of 1 (60%), 80% van de patiënten met PD-L1-expressie ≥ 1% en 20% met PD-L1-expressie < 1%, 75% had epithelioïde en 25% had niet-epithelioïde histologie.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van CA209743 was OS. De belangrijkste secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren PFS, ORR en duur van de respons zoals beoordeeld door de Blinded Independent Central Review (BICR) met gebruikmaking van gemodificeerde RECIST-criteria voor pleuraal mesothelioom. Beschrijvende analyses voor deze secundaire eindpunten worden gepresenteerd in tabel 22.

De studie liet een statistisch significante verbetering van de OS zien bij patiënten die waren gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab in vergelijking met chemotherapie bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse na 419 events (89% van het geplande aantal events voor de eindanalyse). Minimale follow-up voor OS was 22 maanden.

De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in figuur 16 en tabel 22.

Figuur 16: Kaplan-Meier curves van OS (CA209743)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Chemotherapie

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

---○--- Nivolumab + ipilimumab (events: 200/303), mediaan en 95%-BI: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Chemotherapie (events: 219/302), mediaan en 95%-BI: 14,09 (12,45, 16,23)

Tabel 22: Werkzaamheidsresultaten (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chemotherapie (n = 302)
Totale overleving		
Events	200 (66%)	219 (73%)
Hazardratio (96,6%-BI) ^a		0,74 (0,60, 0,91)
Gestratificeerde log-rank p-waarde ^b		0,002
Mediaan (maanden) ^c (95%-BI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden ^c	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
Progressievrije overleving		
Events	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio (95%-BI) ^a		1,0 (0,82, 1,21)
Mediaan (maanden) ^c (95%-BI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chemotherapie (n = 302)
Totaal responspercentage	40%	43%
(95%-BI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Complete respons (CR)	1,7%	0
Gedeeltelijke respons (PR)	38%	43%
Duur van de respons		
Mediaan (maanden) ^c	11,0	6,7
(95%-BI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

^a Gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b p-waarde is vergeleken met de voor deze interimanalyse toegekende alfa van 0,0345.

^c Kaplan-Meier schatting.

Van de patiënten in de combinatie- en chemotherapie-armen ontvingen respectievelijk 44,2% en 40,7% vervolgens systemische therapie. Van de patiënten in de combinatie- en chemotherapie-armen ontvingen respectievelijk 3,3% en 20,2% vervolgens immunotherapie (waaronder anti-PD-1, anti-PD-L1 en anti-CTLA-4).

Tabel 23 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per tumor-PD-L1-expressie in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Tabel 23: Werkzaamheidsresultaten per histologie (CA209743)

	Epithelioïde (n = 471)		Niet-epithelioïde (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	chemotherapie (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	chemotherapie (n = 67)
Totale overleving				
Events	157	164	43	55
Hazardratio (95%-BI) ^a		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Progressievrije overleving				
Hazardratio (95%-BI) ^a		1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Totaal responspercentage	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95%-BI) ^b	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
Duur van de respons	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediaan (maanden) (95%-BI) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N,A.)	(2,79, 7,03)

^a Hazardratio op basis van een niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b Betrouwbaarheidsinterval op basis van de Clopper en Pearson methode

^c Mediaan berekend met Kaplan-Meier methode

Tabel 24 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per tumor-PD-L1-expressie bij baseline in vooraf gespecificeerde subgroepenanalyses.

Tabel 24: Werkzaamheidsresultaten per tumor-PD-L1-expressie (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chemotherapie (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chemotherapie (n = 219)
Totale overleving				
Events	40	58	150	157
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Mediaan (maanden) (95%-BI) ^b	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Progressievrije overleving				
Hazard ratio (95%-BI) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Mediaan (maanden) (95%-BI) ^b	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
Totaal responspercentage (95%-BI) ^c	21,1% (11,4, 33,9)	38,5% (27,7, 50,2)	43,5% (37,1, 50,2)	44,3% (37,6, 51,1)

^a Hazard gebaseerd op niet-gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^b Mediaan berekend met Kaplan-Meier methode

^c Betrouwbaarheidsinterval op basis van de Clopper en Pearson methode

In totaal werden 157 MPM-patiënten en ≥ 75 jaar ingeschreven in studie CA209743 (78 in de nivolumab in combinatie met ipilimumab-arm en 79 in de chemotherapie arm). Een HR van 1,02 (95%-BI: 0,70, 1,48) voor OS werd waargenomen voor nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. chemotherapie binnen deze studiesubgroep. Er werd een hoger percentage ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzetting als gevolg van bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar of ouder in vergelijking met alle patiënten die nivolumab in combinatie met ipilimumab kregen (zie rubriek 4.8). Vanwege het exploratieve karakter van deze subgroepenanalyse kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken.

Niercelcarcinoom

Gerandomiseerde fase 3-studie naar nivolumab als monotherapie vs. everolimus (CA209025)

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

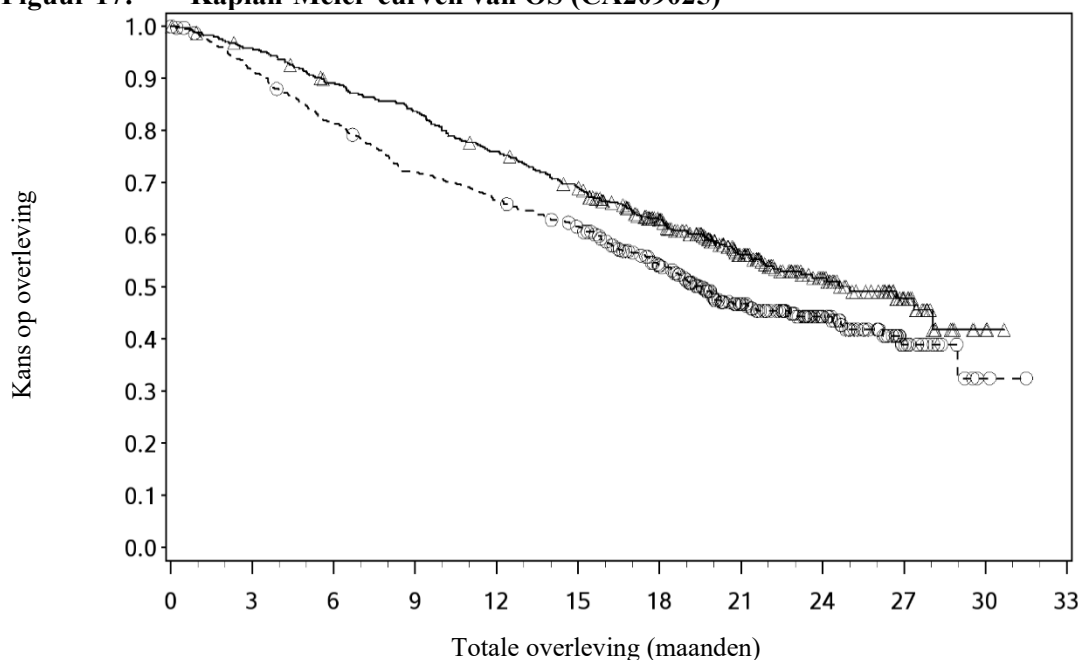
toegediend. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer werd verdragen. De eerste beoordelingen van de tumoren werden uitgevoerd 8 weken na de randomisatie en daarna iedere 8 weken gedurende het eerste jaar en daarna iedere 12 weken tot 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% \geq 65 jaar en 9% \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (75%) en wit (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 everolimus-arm. De mediane duur van de behandeling was 5,5 maanden (spreiding: 0-29,6+ maanden) in de met nivolumab behandelde patiënten en 3,7 maanden (spreiding: 6 dagen-25,7+ 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 17.

Figuur 17: 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.v.t.)

---○--- 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 25 en figuur 17). OS voordeel werd gezien ongeacht tumor-PD-L1-expressieniveau. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 25.

Tabel 25: Werkzaamheidsresultaten (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Totale overleving		
Events	183 (45%)	215 (52%)
Hazardratio		0,73
95%-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)
Objectieve respons		
	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%)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Progressievrije overleving		
Events	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Hazardratio		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⁺ maanden.

Totale overleving 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.

Fase IIIb/IV-veiligheidsstudie (CA209374)

Additionele gegevens over veiligheid en beschrijvende data over de werkzaamheid zijn beschikbaar van studie CA209374, een open-label fase IIIb/IV-veiligheidsstudie naar nivolumab als monotherapie (behandeld met 240 mg iedere 2 weken) voor de behandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd RCC (n = 142), waaronder 44 patiënten met niet-heldercellige histologie.

Bij patiënten met niet-heldercellige histologie waren, bij een minimale follow-up van ongeveer 16,7 maanden, de ORR en mediane duur van de respons respectievelijk 13,6% en 10,2 maanden. Klinische activiteit werd waargenomen ongeacht PD-L1-tumorexpressiestatus.

Gerandomiseerde fase 3-studie naar nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg voor de behandeling van gevorderd/gemetastaseerd RCC werd onderzocht in een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie (CA209214). Aan de studie namen patiënten (18 jaar of ouder) deel met niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een heldercellige component. De populatie voor primaire werkzaamheid bestond uit patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel met minimaal 1 of meer van 6 prognostische risicofactoren volgens de IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) criteria (minder dan 1 jaar vanaf het moment initiële diagnose van niercelcarcinoom tot randomisatie, Karnofsky-score < 80%, hemoglobine lager dan de ondergrens van normaal, gecorrigeerde calcium van meer dan 10 mg/dl, aantal bloedplaatjes hoger dan de bovengrens van normaal en absoluut neutrofielenaantal hoger dan de bovengrens van normaal). Aan deze studie namen patiënten deel ongeacht hun tumor-PD-L1-status. Patiënten met Karnofsky-score < 70% en patiënten met hersenmetastasen of hersenmetastasen in hun medische voorgeschiedenis, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen met noodzaak van systemische immunosuppressie, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Patiënten werden gestratificeerd naar prognostische IMDC score en regio.

Er werden in totaal 1096 patiënten gerandomiseerd in de studie, daarvan hadden 847 patiënten een intermediair/ongunstig RCC-risicoprofiel en zij kregen nivolumab 3 mg/kg (n = 425) intraveneus toegediend gedurende 60 minuten in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 30 minuten iedere 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken of sunitinib (n = 422) 50 mg dagelijks, oraal toegediend gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken zonder behandeling, iedere cyclus. 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 12 weken na randomisatie uitgevoerd, het eerste jaar daarna iedere 6 weken en daarna iedere 12 weken tot progressie of staken van de behandeling (datgene wat als laatste optrad). Behandeling na progressie, zoals door de onderzoeker beoordeeld volgens RECIST versie 1.1, was toegestaan als de patiënt een klinisch voordeel had en de studiemedicatie verdroeg zoals beoordeeld door de onderzoeker. De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren OS, ORR en PFS zoals beoordeeld door een BICR bij patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 61 jaar (spreiding: 21-85) met 38% \geq 65 jaar en 8% \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (73%) en wit (87%) en 31% en 69% van de patiënten had een baseline-KPS van respectievelijk 70 tot 80% en 90 tot 100%. De mediane tijdsduur vanaf initiële diagnose tot randomisatie was 0,4 jaar in zowel de groep met nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg als die met sunitinib. De mediane duur van de behandeling was 7,9 maanden (spreiding: 1 dag- 21,4+ maanden) bij met nivolumab en ipilimumab behandelde patiënten en was 7,8 maanden (spreiding: 1 dagen- 20,2+ maanden) bij met sunitinib behandelde patiënten. De behandeling met nivolumab plus ipilimumab werd voortgezet tot na progressie bij 29% van de patiënten.

Werkzaamheidsresultaten voor de patiënten met intermediair/ongunstig risicoprofiel zijn weergegeven in tabel 26 (primaire analyse na een minimale follow-up van 17,5 maanden en na een minimale follow-up van 60 maanden) en in figuur 18 (minimale follow-up van 60 maanden). OS-resultaten na een additionele beschrijvende analyse die uitgevoerd werd na een minimale follow-up van 60 maanden zijn consistent met de oorspronkelijke primaire analyse

Tabel 26: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primaire analyse minimale follow up 17,5 maanden		
Totale overleving		
Events	140 (33%)	188 (45%)
Hazardratio ^a		0,63
99,8%-BI		(0,44, 0,89)
p-waarde ^{b, c}		< 0,0001
Mediaan (95%-BI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Percentage (95%-BI)		
Na 6 maanden	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Na 12 maanden	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Progressievrije overleving		
Events	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazardratio ^a		0,82
99,1%-BI		(0,64, 1,05)
p-waarde ^{b,h}		0,0331
Mediaan (95%-BI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Bevestigde objectieve respons (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95%-BI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Vershil in ORR (95%-BI) ^d		16,0 (9,8, 22,2)
p-waarde ^{e,f}		< 0,0001
Complete respons (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Gedeeltelijke respons (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabiele ziekte (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediane duur van de respons^g		
Maanden (spreiding)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Update van de analyse * minimale follow-up: 60 maanden		
Totale overleving		
Events	242 (57%)	282 (67%)
Hazardratio ^a		0,68
95%-BI		(0,58, 0,81)
Mediaan (95%-BI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Percentage (95%-BI)		
Na 24 maanden	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Na 36 maanden	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Na 48 maanden	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Na 60 maanden	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Progressievrije overleving		
Events	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a		0,73
95%-BI		(0,61, 0,87)
Mediaan (95%-BI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Bevestigde objectieve respons (BICR)		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95%-BI)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Verskil in ORR (95%-BI) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Complete respons (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Gedeeltelijke respons (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabiele ziekte (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Mediane duur van de respons^g		
Maanden (spreiding)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Op basis van een gestratificeerd proportioneel hazards-model.

^b Op basis van een gestratificeerde log-rank-test.

^c p-waarde is vergeleken met alfa 0,002 om statistische significantie te bereiken.

^d Naar stratum aangepast verschil.

^e Op basis van een gestratificeerd DerSimonian-Laird-test.

^f p-waarde is vergeleken met alfa 0,001 om statistische significantie te bereiken.

^g Berekend met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

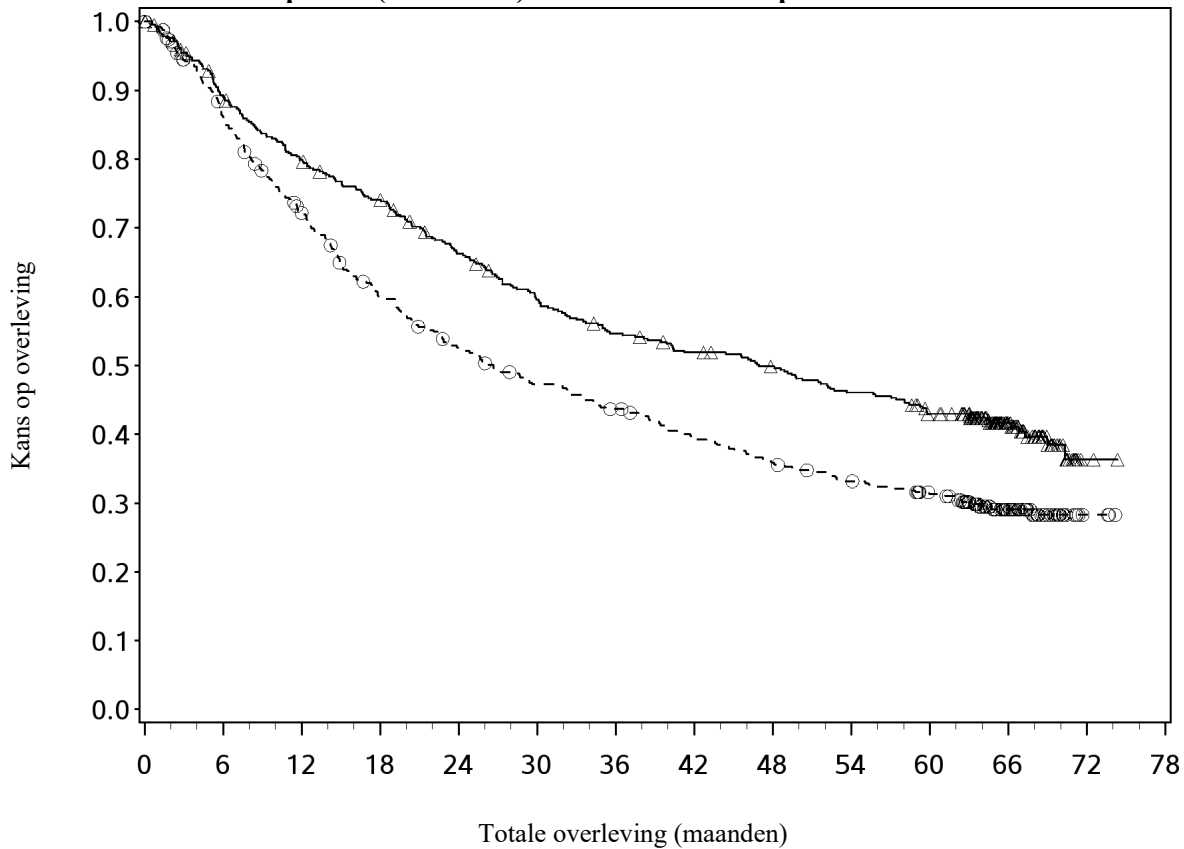
^h p-waarde is vergeleken met alfa 0,009 om statistische significantie te bereiken.

“+” betekent een gecensureerde waarneming.

NE = niet te schatten

*Beschrijvende analyse op basis van data cut-off:26-feb-2021.

Figuur 18: Kaplan-Meier-curven voor OS bij patiënten met intermediair/ongunstig risicoprofiel (CA209214) - minimale follow-up van 60 maanden



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (events: 242/425), mediaan en 95,0%-BI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (events: 282/422), mediaan en 95,0%-BI: 26,64 (22,08, 33,54)

Er werd een geüpdatete beschrijvende OS-analyse uitgevoerd op het moment dat alle patiënten een minimale follow-up hadden van 24 maanden. Tijdens deze analyse was de hazardratio 0,66 (99,8%-BI 0,48-0,91) met 166/425 events in de combinatie-arm en 209/422 events in de sunitinib-arm. Bij patiënten met intermediair/ongunstig risicoprofiel, werd voordeel in OS waargenomen in de nivolumab in combinatie met ipilimumab-arm vs. sunitinib, ongeacht tumor-PD-L1-expressie. Mediane OS voor tumor-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ werd niet bereikt voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en was 19,61 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,52; 95%-BI: 0,34, 0,78). Voor tumor-PD-L1-expressie $< 1\%$, was de mediane OS 34,7 maanden voor nivolumab i.c.m. ipilimumab en 32,2 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,70; 95%-BI: 0,54, 0,92).

In CA209214 werden ook 249 patiënten met een gunstig risicoprofiel volgens IMDC-criteria gerandomiseerd naar nivolumab plus ipilimumab (n = 125) of naar sunitinib (n = 124). Deze patiënten werden niet beoordeeld als onderdeel van de populatie voor primaire werkzaamheid. De OS bij patiënten met een gunstig risicoprofiel die nivolumab plus ipilimumab kregen, had een HR van 1,13 in vergelijking met sunitinib (95%-BI: 0,64, 1,99; p = 0,6710) na een minimale follow up van 24 maanden. De HR voor OS was 0,94 (95% CI: 0,65, 1,37) na een minimale follow up van 60 maanden.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten met alleen een niet-heldercellige histologie in eerstelijns RCC.

Acht procent van alle patiënten met een intermediair/ongunstig risicoprofiel was ≥ 75 jaar in CA209214, en de combinatie van nivolumab en ipilimumab liet een numeriek lager effect op OS zien (HR 0,97, 95%-BI: 0,48, 1,95) in deze subgroep versus de totale populatie met minimale follow up van 17,5 maanden. Vanwege de kleine omvang van de subgroep kunnen er geen definitieve conclusies getrokken worden op basis van deze gegevens.

Gerandomiseerde fase 3-studie van nivolumab in combinatie met cabozantinib vs. sunitinib (CA2099ER)

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 240 mg in combinatie met cabozantinib 40 mg voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd/gemetastaseerd RCC werden onderzocht in een gerandomiseerde, open-label fase 3-studie (CA2099ER). Aan het onderzoek namen patiënten deel (18 jaar of ouder) met gevorderd of gemetastaseerd RCC met een heldercellige component, Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$ en meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 ongeacht PD-L1 status of IMDC risicogroep. Patiënten met een auto-immuunziekte of andere medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immuunsuppressie nodig was, patiënten die eerder waren behandeld met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-CTLA-4 antilichaam, met slecht gecontroleerde hypertensie ondanks antihypertensieve therapie, actieve hersenmetastasen en ongecontroleerde bijnierinsufficiëntie, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Patiënten werden gestratificeerd op basis van IMDC-prognostische score, PD-L1-tumor-expressie en regio.

In totaal werden 651 patiënten gerandomiseerd naar ofwel nivolumab 240 mg (n = 323) iedere 2 weken intraveneus toegediend in combinatie met cabozantinib 40 mg oraal eenmaal daags ofwel sunitinib (n = 328) 50 mg oraal per dag gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken zonder behandeling. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit bij toediening van nivolumab tot 24 maanden. Behandeling na de initiële door de onderzoeker beoordeelde progressie volgens de definitie van RECIST versie 1.1 was toegestaan als de patiënt een klinisch voordeel had en het onderzoeksgeneesmiddel verdroeg, zoals bepaald door de onderzoeker. De eerste tumorbeoordelingen na aanvang van de behandeling werd 12 weken (± 7 dagen) na randomisatie uitgevoerd. Daaropvolgende tumorbeoordelingen werden vonden iedere 6 (± 7 dagen) tot week 60 plaats, daarna iedere 12 weken (± 14 dagen) tot radiografische progressie, bevestigd door de Blinded Independent Central Review (BICR). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was PFS zoals bepaald door een BICR. Daarnaast waren onder andere OS en ORR belangrijke secundaire eindpunten.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 61 jaar (spreiding: 28-90) met 38,4% ≥ 65 jaar en 9,5% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (73,9%) en wit (81,9%). Acht procent van de patiënten was Aziatisch, 23,2% en 76,5% van de patiënten had een KPS bij aanvang van respectievelijk 70 tot 80% en 90 tot 100%. De distributie van de patiënten volgens IMDC-risicocategorieën was 22,6% gunstig, 57,6% intermediair en 19,7% ongunstig. Voor PD-L1-tumorexpressie had 72,5% van de patiënten een PD-L1-expressie $< 1\%$ of onbepaald en 24,9% van de patiënten had een PD-L1-expressie $\geq 1\%$. 11,5% van de patiënten had tumoren met sarcomatoïde kenmerken. De mediane duur van de behandeling was 14,26 maanden (spreiding: 0,2-27,3 maanden) bij nivolumab met cabozantinib behandelde patiënten en was 9,23 maanden (spreiding: 0,8-27,6 maanden) bij met sunitinib behandelde patiënten.

De studie toonde een statistisch significant voordeel aan in PFS, OS en ORR voor patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab in combinatie met cabozantinib in vergelijking met sunitinib. Werkzaamheidsresultaten van de primaire analyse (minimale follow-up 10,6 maanden; mediane follow-up 18,1 maanden) worden weergegeven in tabel 27.

Tabel 27: Werkzaamheidsresultaten (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progressievrije overleving		
Events	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazardratio ^a		0,51
95%-BI		(0,41, 0,64)
p-waarde ^{b,c}		< 0,0001
Mediaan (95%-BI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Totale overleving		
Events	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazardratio ^a		0,60
98,89%-BI		(0,40, 0,89)
p-waarde ^{b,c,e}		0,0010
Mediaan (95%-BI)	NE	NE (22,6, NE)
Percentage (95%-BI)		
Na 6 maanden	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Bevestigde objectieve respons (BICR)		
(95%-BI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Verschil in ORR (95%-BI) ^g		28,6 (21,7, 35,6)
p-waarde ^h		< 0,0001
Complete respons (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Gedeeltelijke respons (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabiele ziekte (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediane duur van de respons^d		
Maanden (spreiding)	20,17 (17,31, NE)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model. Hazardratio is voor nivolumab en cabozantinib vs. sunitinib.

^b Log-rank test gestratificeerd op IMDC prognostische risicoscore (0, 1-2, 3-6), PD-L1-tumorexpressie ($\geq 1\%$ versus $<1\%$ of niet te bepalen) en regio (VS/Canada/W Europa/N Europa, ROW) zoals ingevoerd in de IRT.

^c Tweezijdige p-waardes van regulier gestratificeerde log-rank test.

^d Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen.

^e Grenzen voor statistische significantie p-waarde $<0,0111$.

^f BI gebaseerd op de Clopper en Pearsonmethode.

^g Voor strata gecorrigeerd verschil in objectief responspercentage (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) gebaseerd op DerSimonian and Laird.

^h Tweezijdige p-waarde van CMH test.

NE = niet te schatten

De primaire analyse van PFS omvatte censurering voor nieuwe anti-kankerbehandeling (tabel 26). Resultaten voor PFS met en zonder censuur voor nieuwe anti-kankerbehandeling waren consistent.

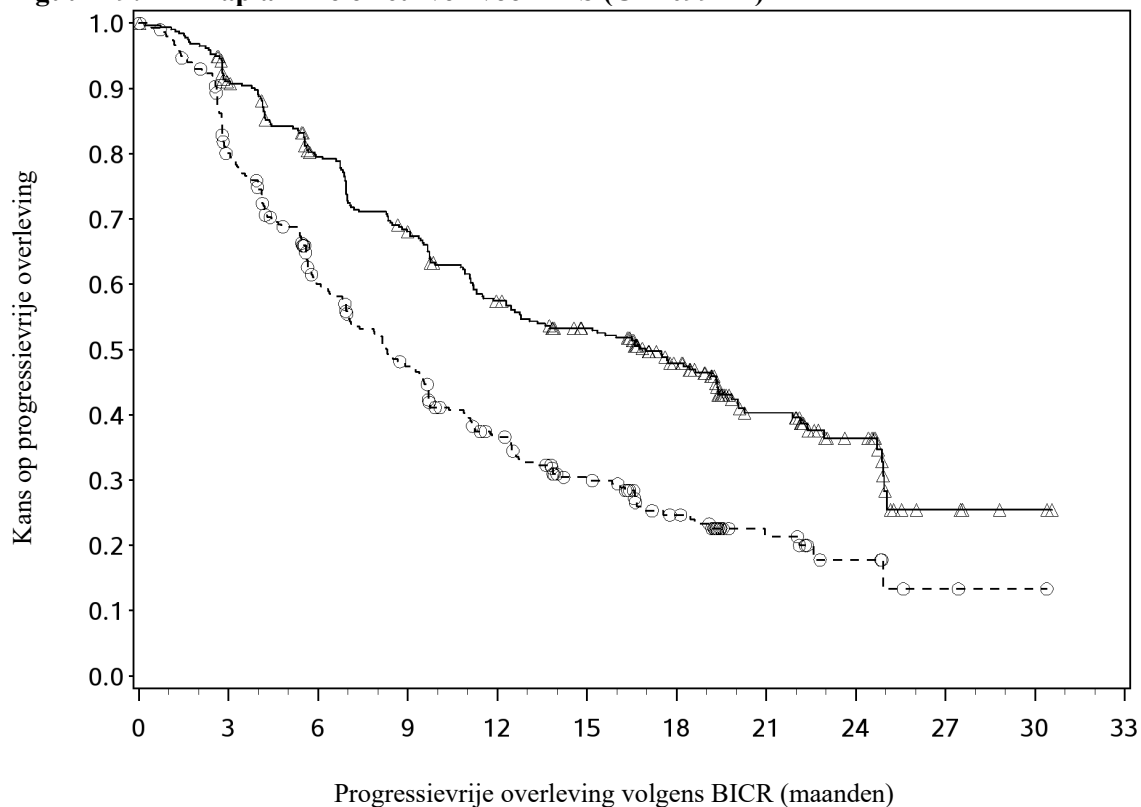
Voordeel in PFS werd waargenomen in de nivolumab in combinatie met cabozantinib-arm vs. sunitinib ongeacht de IMDC-risicocategorie. Mediane PFS voor de gunstige risicogroep werd niet bereikt voor nivolumab in combinatie met cabozantinib en was 12,81 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,60; 95%-BI: 0,37, 0,98). De mediane PFS voor de intermediate risicogroep was 17,71 maanden voor nivolumab in combinatie met cabozantinib en was 8,38 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,54; 95%-BI: 0,41, 0,73). De mediane PFS voor de ongunstige risicogroep was

12,29 maanden voor nivolumab in combinatie met cabozantinib en was 4,21 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,36; 95%-BI: 0,23, 0,58).

Voordeel in PFS werd waargenomen in nivolumab in combinatie met cabozantinib-arm vs. sunitinib ongeacht tumor-PD-L1-expressie. Mediane PFS voor tumor-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ was 13,08 maanden voor nivolumab in combinatie met cabozantinib en was 4,67 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,45; 95%-BI: 0,29, 0,68). Voor tumor-PD-L1-expressie $< 1\%$, was de mediane PFS 19,84 maanden voor nivolumab in combinatie met cabozantinib en 9,26 maanden in de sunitinib-arm (HR = 0,50; 95%-BI: 0,38, 0,65).

Updates van de PFS- en OS-analyses werden uitgevoerd toen alle patiënten een minimale follow-up hadden van 16,0 maanden en een mediane follow-up van 23,5 maanden (zie figuur 19 en 20). De PFS-hazardratio was 0,52 (95%-BI: 0,43, 0,64). De OS-hazardratio was 0,66 (95%-BI: 0,50, 0,87). Geüpdatete werkzaamheidsdata (PFS en OS) in subgroepen voor de IMDC-risicocategorieën en PD-L1-expressieniveaus bevestigen de oorspronkelijke resultaten. In de update van de analyse werd de mediane PFS bereikt voor de gunstige risicogroep.

Figuur 19: Kaplan-Meier-curven voor PFS (CA2099ER)



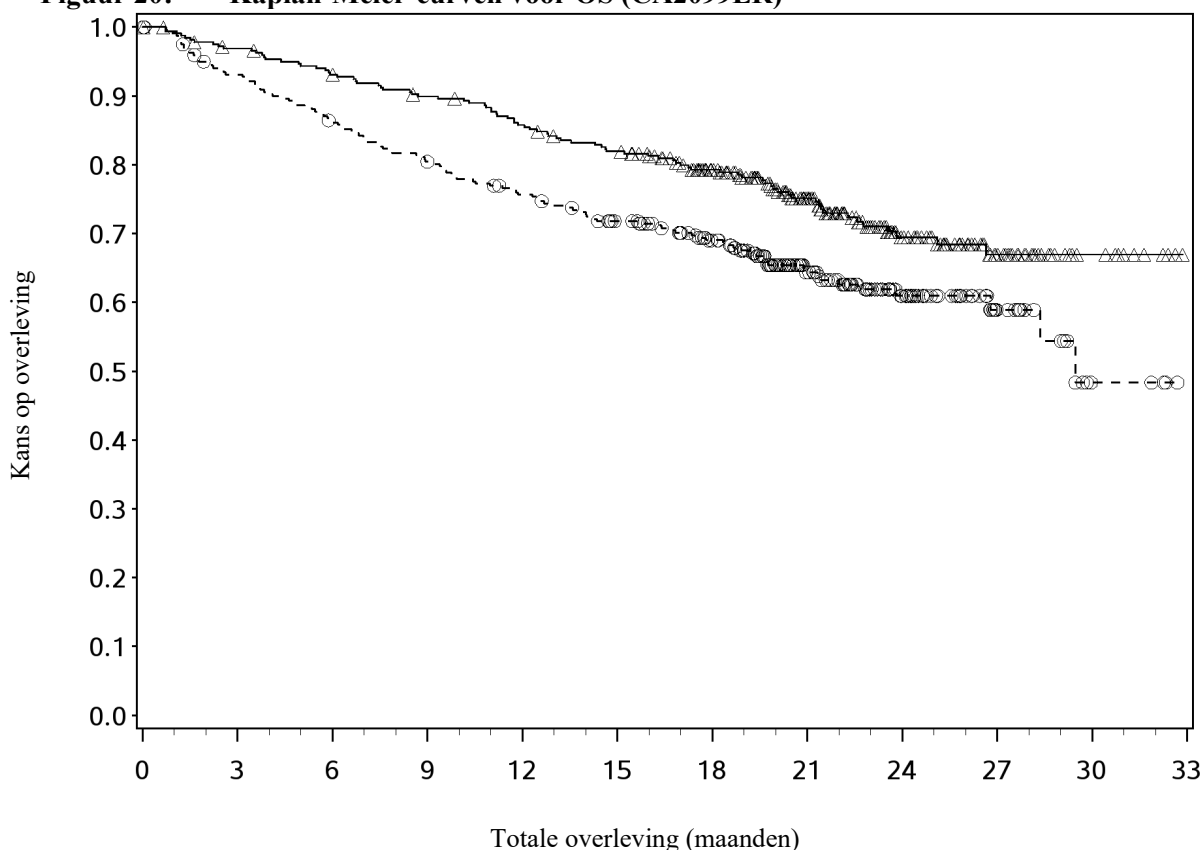
Aantal risicopatiënten

Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (events: 175/323), mediaan en 95,0%-BI: 16,95 (12,58, 19,38)

---○--- Sunitinib (events: 206/328), mediaan en 95,0%-BI: 8,31 (6,93, 9,69)

Figuur 20: Kaplan-Meier-curven voor OS (CA2099ER)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + cabozantinib											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (events: 86/323) mediaan en 95%-BI: NE
 ---○--- Sunitinib (events: 116/328), mediaan en 95%-BI: 29,47 (28,35, NE)

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 open-label multi-cohort fase 2-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 28 hieronder).

Tabel 28: Baseline patiëntenkenmerken in CA209205 Cohort B, Cohort C en CA209039

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

^a 18/80 (22,5%) van de patiënten in CA209205 Cohort B hadden B-symptomen bij baseline.

^b 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 29.

Tabel 29: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend/refractair klassiek Hodgkin-lymfoom

	CA209205 Cohort B ^a en CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Cohort B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Aantal (n)/minimale follow-up (maanden)			
Objectieve Response, n (%); (95%-BI)	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%-BI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Stabiele ziekte, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duur van de respons (maanden)^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 ⁺
Mediane tijd tot respons			
Maanden (spreiding)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)

	CA209205 Cohort B ^a en CA209039	CA209205 Cohort B ^a	CA209039
Aantal (n)/minimale follow-up (maanden)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Mediane duur van de follow-up			
Maanden (range)(spreiding)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Progressievrije overleving			
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

^{“+”} betekent een gecensureerde waarneming.

^a Er was nog follow-up op het moment van indiening van de gegevens

^b Gegevens niet stabiel door beperkte duur van de respons voor Cohort B als gevolg van censureren.

NE = niet te schatten

Geüpdatete werkzaamheidsresultaten langere follow-up van Cohort B (minimaal 68,7 maanden) en Cohort C (minimaal 61,9 maanden) van CA209205 zijn hieronder weergegeven in tabel 30.

Tabel 30: Update van werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom van langere follow-up van studie CA209205

	CA209205 Cohort B (n = 80/68,7)	CA209205 Cohort C (n = 100/61,9) ^a
Aantal (n)/ minimale follow-up (maanden)		
Objectieve respons, n (%); (95%-BI)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Complete remissie (CR), n (%); (95%-BI)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Gedeeltelijke remissie (PR), n (%); (95%-BI)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Stabiele ziekte, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Duur van de respons in alle responders (maanden)^b		
Mediaan (95%-BI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Spreiding	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Duur van de respons in CR (maanden)		
Mediaan (95%-BI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Spreiding	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ -55,7 ⁺
Duur van de respons in PR (maanden)		
Mediaan (95%-BI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Spreiding	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -55,9 ⁺
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,2 (1,6, 11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Mediane duur van follow-up		
Maanden (spreiding)	58,5 (1,9, 74,3)	53,5 (1,4, 70,4)
Progressievrije overleving		
Mediaan (95%-BI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Percentage (95%-BI) na 60 maanden	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Totale overleving		
Mediaan	Niet bereikt	Niet bereikt
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Percentage (95%-BI) na 60 maanden	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^{“+”} betekent een gecensureerde waarneming.

^a Patiënten in cohort C (n = 33) die brentuximab vedotin alleen voorafgaand aan ASCT hadden gekregen, hadden een ORR van 73% (95%-BI: 55, 87), CR van 21% (95%-BI: 9, 39), PR van 52% (95% BI: 34, 69). Mediane duur van de respons was 13,5 maanden (95%-BI: 9,4, 30,9)

^b 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 62,2% (23/37). De mediane duur van de respons is 25,6 maanden (10,6, 56,5) voor de 23 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 terugkerende SCCHN werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209141). Aan het onderzoek namen patiënten (18 jaar of ouder) deel met histologisch bevestigde terugkerende of gemetastaseerde SCCHN (mondholte, farynx, larynx) en stadium III/IV die niet in aanmerking kwam voor lokale behandeling met curatieve intentie (operatie of radiotherapie met of zonder chemotherapie) en die ziekteprogressie vertoonden tijdens of binnen 6 maanden na een platinabevattende behandeling en die een ECOG performance status hadden van 0 of 1. Voorafgaande platinabevattende 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, plaveiselcelcarcinoom met onbekende primaire speekselklier- of niet-plaveiselcelhistologieën (bijv. melanoom op slijmvliezen), of actieve hersenmetastasen of leptomenigeale 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.

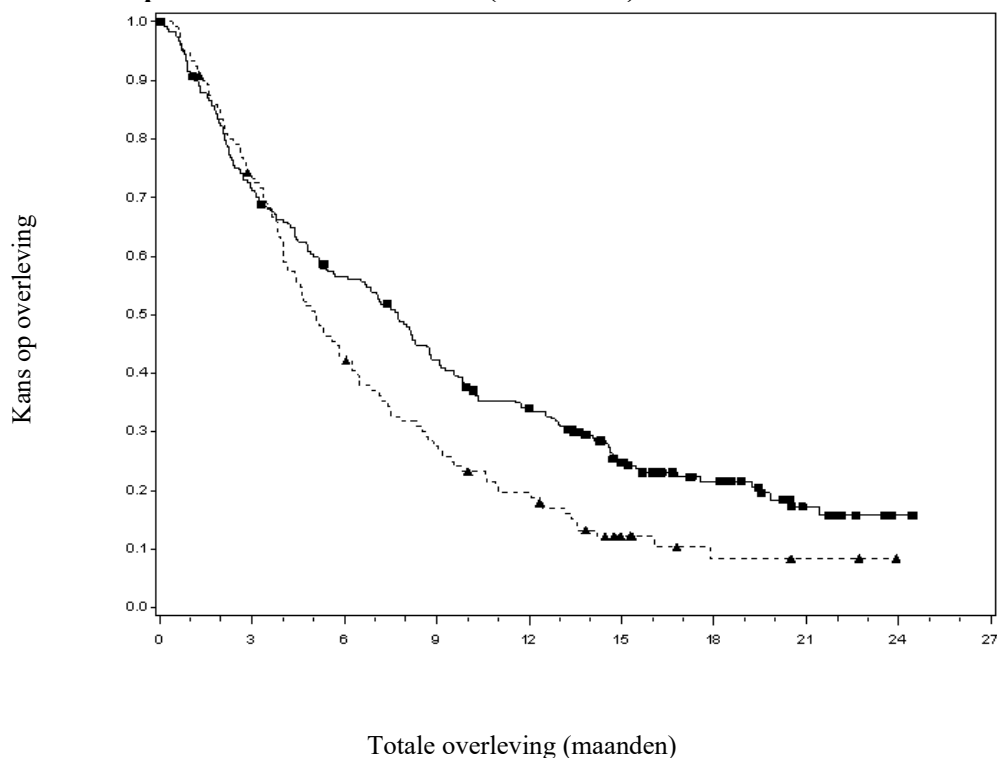
In totaal werden er 361 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 240) iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 60 minuten of de keuze van de onderzoeker van ofwel een oplaaddosis cetuximab (n = 15), 400 mg/m² gevolgd door wekelijks 250 mg/m², of wekelijks methotrexaat (n = 52) 40 tot 60 mg/m², of wekelijks docetaxel (n = 54) 30 tot 40 mg/m². 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 wit. 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 21. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 31.

Figuur 21: Kaplan-Meier-curven van OS (CA209141)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab		Keuze van de onderzoeker	
240	169	132	98
76	45	27	12
27	12	3	0
121	88	51	32
22	9	4	3
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 31: Werkzaamheidsresultaten (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	keuze van de onderzoeker (n = 121)
Totale overleving		
Events	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazardratio ^a (95%-BI)		0,71 (0,55, 0,90)
p-waarde ^b		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)

	nivolumab (n = 240)	keuze van de onderzoeker (n = 121)
Progressievrije overleving		
Events	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazardratio		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)
Bevestigde objectieve respons^c		
(95%-BI)	32 (13,3%) (9,3, 18,3)	7 (5,8%) (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%)
Mediane tijd tot respons		
Maanden (spreiding)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediane duur van de respons		
Maanden (spreiding)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Verkregen met een gestratificeerd proportioneel hazard model.

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

^c In de nivolumab-arm 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-arm en 82% van de patiënten in de arm 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-arm 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-expressieniveaus (zie tabel 32).

Tabel 32: OS per tumor-PD-L1-expressie (CA209141)

PD-L1-Expressie	Nivolumab	keuze van de onderzoeker	
OS per tumor-PD-L1-expressie			
Aantal events (aantal patiënten)			Niet-gestratificeerd hazardratio (95%-BI)
< 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 33). Door het kleine aantal patiënten in de subgroepen en exploratieve aard van de analyse, kunnen er geen conclusies worden getrokken uit deze gegevens.

Tabel 33: Werkzaamheid per tumorcel en TAIC PD-L1-expressie (CA209141)

	Mediane OS ^a (maanden)		Mediane PFS ^a (maanden)		ORR (%)	
	HR ^b (95%-BI)		HR ^b (95%-BI)		(95%-BI) ^c	
	Nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker	nivolumab	keuze van de onderzoeker
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC veelvoorkomend^d (61 nivolumab, 47 keuze van de onderzoeker)	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)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC zeldzaam^d (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)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC veelvoorkomend^d (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)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC zeldzaam^d (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)

^a OS en PFS werden geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

^b Hazardratio in iedere subgroep verkregen met een 'Cox proportional hazards'-model met behandeling als enige covariaat.

^c Betrouwbaarheidsinterval voor ORR werd berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^d PD-L1+ TAIC in de micro-omgeving van de tumor werden kwantitatief beoordeeld en gekenmerkt als "grote hoeveelheden", "middelmattig", en "zeldzaam" op basis van de beoordeling van de patholoog. De groepen "grote hoeveelheden" en "middelmattig" 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 = 0,64; 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.

Behandeling van gevorderd 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 platinabevattende chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde zieke of die ziekteprogressie hadden binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platinabevattende chemotherapie. Patiënten hadden een ECOG performance status score van 0 of 1 en werden geïncludeerd 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. 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% ≥ 65 jaar en 14% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (86%) en mannelijk (78%). ECOG performance status bij baseline was 0 (54%) of 1 (46%).

Tabel 34: Werkzaamheidsresultaten (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Bevestigde objectieve respons	54 (20,0%)
(95%-BI)	(15,4, 25,3)
Complete respons (CR)	8 (3,0%)
Gedeeltelijke respons (PR)	46 (17,0%)
Stabiele ziekte (SD)	60 (22,2%)
Mediane duur van de respons^b	
Maanden (spreiding)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Mediane tijd tot respons	
Maanden (spreiding)	1,9 (1,6, 7,2)
Progressievrije overleving	
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)

	nivolumab (n = 270)	
Totale overleving^c		
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)	
	Tumor-PD-L1-expressieniveau	
	< 1%	≥ 1%
Bevestigde objectieve respons (95%-BI)	16% (10,3, 22,7) n=146	25% (17,7, 33,6) n=124
Mediane duur van de respons Maanden (spreiding)	10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Niet bereikt (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
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

^a mediane follow-up 11,5 maanden.

^b Gegevens niet stabiel door beperkte duur van de respons.

^c 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⁺ 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.

Adjuvante behandeling van urotheelcarcinoom

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek van adjuvante nivolumab vs. placebo (CA209274)

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab als monotherapie voor de adjuvante behandeling van urotheelcarcinoom werden beoordeeld in een multicenter, placebo-gecontroleerd, dubbelblind fase 3-onderzoek (CA209274). Aan het onderzoek namen patiënten (18 jaar of ouder) deel die een radicale resectie van spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC), ontstaan in de blaas of bovenste urineweg (nierbekken of urineleider), hadden ondergaan en een hoog risico hadden op terugkeer van de ziekte. Het pathologische stadiëringscriterium voor MIUC dat hoogrisico-patiënten definieert was ypT2-ypT4a of ypN⁺ voor volwassen patiënten die neoadjuvante cisplatine-bevattende chemotherapie hadden ontvangen en pT3-pT4a of pN⁺ voor volwassen patiënten die geen neoadjuvante chemotherapie met cisplatine hadden gekregen en die niet in aanmerking kwamen of adjuvante

chemotherapie met cisplatine hadden geweigerd. Aan het onderzoek namen patiënten deel ongeacht hun PD-L1-status, met een ECOG-performance-statusscore van 0 of 1 (een ECOG PS van 2 was toegestaan voor patiënten die niet in aanmerking kwamen voor neoadjuvante behandeling met chemotherapie met cisplatine). Tumor-cel-PD-L1-expressie werd bepaald met behulp van de *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay*. Patiënten met actieve, bekende auto-immuunziekte, of bij wie er een verdenking was van auto-immuunziekte, patiënten die behandeld werden met een chemotherapie, radiotherapie, biologicals voor kanker, intravesicale therapie of onderzoekstherapie binnen 28 dagen voor de eerste toediening van de studiemedicatie, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In totaal werden er 709 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 240 mg (n = 353) iedere 2 weken of placebo (n = 356) iedere 2 weken tot terugkeer van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit voor een maximale behandelduur van 1 jaar. Van deze patiënten, hadden er 282 een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$; 140 in de nivolumab-arm en 142 in de placebo-arm. Randomisatie werd gestratificeerd volgens pathologische status van de lymfeklieren (N+ vs. N0/x met < 10 lymfeklieren verwijderd vs. N0 met ≥ 10 lymfeklieren verwijderd), tumorcel-PD-L1-expressie ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ /onbepaald) en behandeld met neoadjuvante chemotherapie met cisplatine. Beeldbepalingen van de tumor werden iedere 12 weken uitgevoerd vanaf de datum van de eerste dosis tot week 96 en daarna iedere 16 weken vanaf week 96 tot week 160, daarna iedere 24 weken tot terugkeer buiten de urinewegen of staken van de behandeling (datgene wat later optrad) gedurende een maximale periode van 5 jaar. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was ziektevrije overleving (disease free survival, DFS) in alle gerandomiseerde patiënten en DFS in gerandomiseerde patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$. DFS werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van de eerste terugkeer van ziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker (lokale urineweg, lokaal buiten urineweg of op afstand), of overlijden (door iedere oorzaak), datgene wat als eerste optrad. Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid omvatten o.a. totale overleving (OS).

Kenmerken op baseline waren over het algemeen verdeeld over de behandelgroepen. Bij patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$, was de mediane leeftijd 66 jaar (spreiding: 34-92 jaar), 76% was man en 76% was wit. 82% had spierinvasieve blaaskanker (muscle invasive bladder carcinoma, MIBC), 18% had bovenste urinewegcarcinoom (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) (nierbekken en urineleider), 42% van de patiënten kreeg eerder cisplatine in de neoadjuvante setting, 45% van de patiënten was N+ op moment van radicale resectie, patiënten hadden een ECOG-performancestatus van 0 (61%), 1 (37%) of 2 (2%), en 7% van de patiënten had een hemoglobine < 10 g/dl.

Op moment van de vooraf gespecificeerde primaire interimanalyse bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ (minimale follow-up van 6,3 maanden en mediane follow-up van 22,1 maanden voor de nivolumab-arm), liet de studie een statistisch significante verbetering in DFS zien voor patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab zoals vergeleken met placebo. Mediane DFS zoals bepaald door de onderzoeker werd niet bereikt (95%-BI: 21,19, N.R.) voor nivolumab versus 8,41 maanden (95%-BI: 5,59, 21,19) voor placebo, HR 0,55 (98,72%-BI: 0,35, 0,85), p-waarde = 0,0005. De primaire analyse van DFS omvatte censurering voor nieuwe behandelingen tegen kanker. Resultaten voor DFS met en zonder censurering voor nieuwe behandelingen tegen kanker waren consistent.

In een update van de beschrijvende DFS-analyse bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ (minimale follow-up van 11,4 maanden en mediane follow-up van 25,5 maanden voor de nivolumab-arm), werd de verbetering in DFS bevestigd.

Werkzaamheidsresultaten uit deze update van de beschrijvende analyse zijn weergegeven in tabel 35 en figuur 22.

Tabel 35: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumorcel-PD-L1 \geq 1% (CA209274)

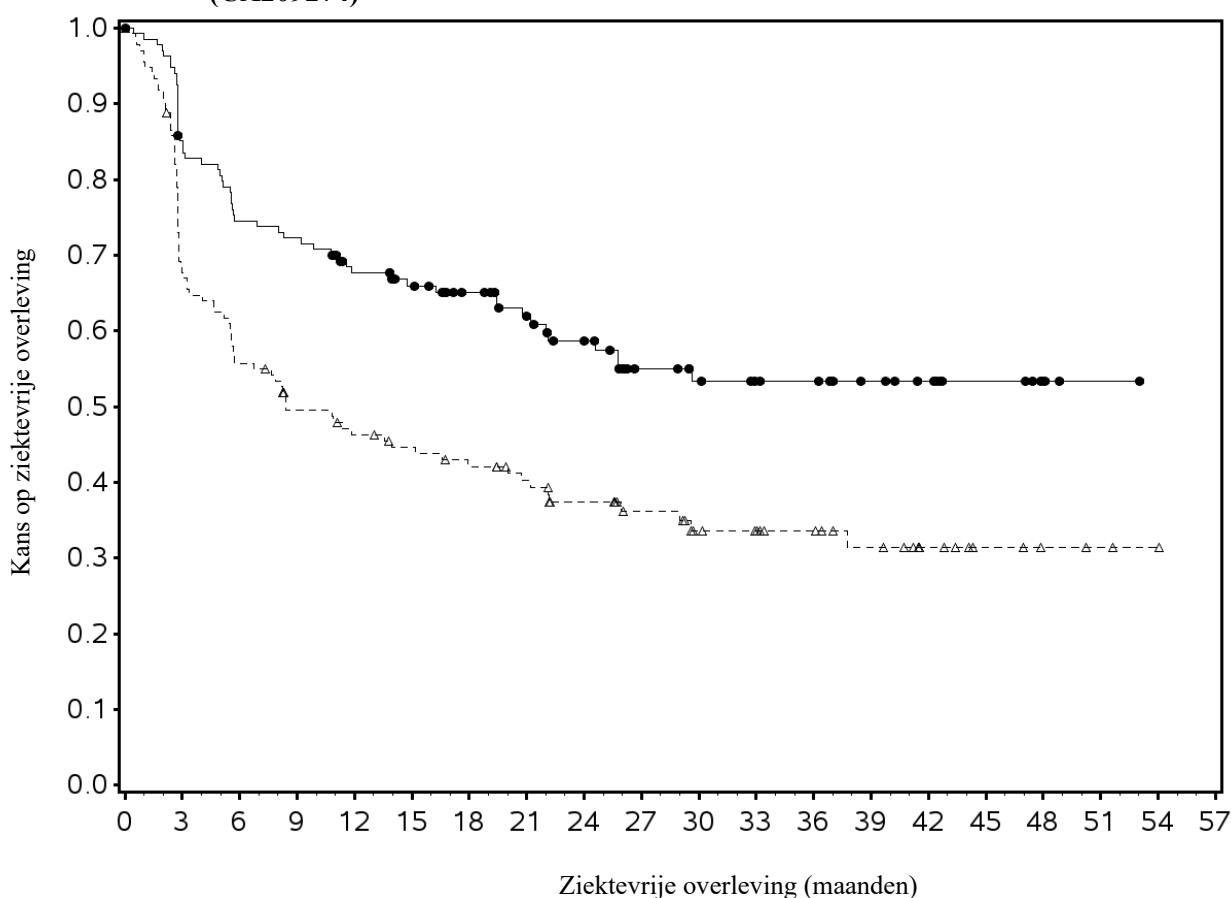
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Ziektevrije overleving	Minimale follow-up 11,4 maanden	
Events (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (95%-BI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: niet bereikt, NE: niet te schatten.

^a Gestratificeerd Cox proportional hazards'-model. Hazardratio is nivolumab vs. placebo

^b Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

Figuur 22: Kaplan-Meier-curves van DFS bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1% (CA209274)



Aantal risicopatiënten

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (events: 85/142), mediaan en 95%-BI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (events: 56/140), mediaan en 95%-BI: N.A. (22,11, N.A.)

Minimale follow-up van 11,4 maanden

Exploratieve vooraf gespecificeerde beschrijvende analyses van de subgroep werden uitgevoerd bij patiënten op basis van neoadjuvante behandeling met cisplatine.

In de subgroep van patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1% die eerder in de neoadjuvante setting cisplatine hadden ontvangen (n = 118), was de HR van DFS respectievelijk 0,37 (95%-BI:

0,22, 0,64) met mediane DFS niet bereikt en 8,41 maanden voor de nivolumab- en placebo-armen. In de subgroep van patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ die niet eerder cisplatine hadden ontvangen in de neoadjuvante setting (n = 164), was de HR van DFS respectievelijk 0,69 (95%-BI: 0,44, 1,08) met een mediane DFS van 29,67 en 11,37 maanden voor de nivolumab-en placebo-armen.

dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg voor de behandeling van gemetastaseerd dMMR of MSI-H CRC werd onderzocht in een multicenter, open-label fase 2-onderzoek met één arm (CA209142).

Aan het onderzoek namen patiënten deel (18 jaar of ouder) met lokaal vastgestelde dMMR- of MSI-H-status en die ziekteprogressie hadden tijdens, of progressie vertoonden tijdens of na, of die niet reageerden op eerdere behandeling met fluoropyrimidine en oxaliplatine of irinotecan. Patiënten die hun meest recente eerdere behandeling in adjuvante setting ondergingen, moesten progressie vertonen tijdens, of binnen 6 maanden na afronden van adjuvante chemotherapie. Patiënten hadden een ECOG performance status score van 0 of 1 en werden geïncludeerd ongeacht tumor-PD-L1-status. Patiënten met actieve hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In totaal waren er 119 patiënten die behandeld werden met nivolumab 3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 90 minuten iedere 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet meer werd verdragen. Beoordelingen van de tumor volgens RECIST versie 1.1 werden iedere 6 weken uitgevoerd in de eerste 24 weken en daarna iedere 12 weken. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ORR zoals vastgesteld door de onderzoeker. De secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren ORR zoals vastgesteld met BICR en ziektecontrolepercentage. Analyse van ORR omvatte duur van en tijd tot respons. Exploratieve uitkomstmaten omvatten PFS en OS.

De mediane leeftijd was 58 jaar (spreiding: 21-88) met 32% ≥ 65 jaar en 9% ≥ 75 jaar, 59% was man en 92% was wit. ECOG performance status op baseline was 0 (45%) of 1 (55%), 25% van de patiënten had BRAF-mutaties, 37% had KRAS-mutaties en van 12% was het niet bekend. Van de 119 behandelde patiënten waren 109 eerder behandeld met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie in de gemetastaseerde setting en 9 in de adjuvante setting. Voorafgaand aan inclusie in de studie hadden 118 (99%) van de 119 behandelde patiënten fluoro-uracil gekregen, 111 (93%) hadden oxaliplatine gekregen, 87 (73%) hadden irinotecan gekregen als onderdeel van eerdere behandelingen; 82 (69%) waren eerder behandeld met fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan. Drieëntwintig procent, 36%, 24%, en 16% had respectievelijk 1, 2, 3, of 4 of meer eerdere behandelingen ondergaan en 29% van de patiënten had een EGFR-remmer gekregen.

Werkzaamheidsresultaten (minimale follow-up 46,9 maanden; mediane follow-up 51,1 maanden) zijn weergegeven in tabel 36.

Tabel 36: Werkzaamheidsresultaten (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Bevestigde objectieve respons, n (%)	77 (64,7)
(95%-BI)	(55,4, 73,2)
Complete respons (CR), n (%)	15 (12,6)
Gedeeltelijke respons (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabiele ziekte (SD), n (%)	25 (21,0)
Duur van de respons	
Mediaan (spreiding) maanden	NR (1,4, 58,0+)
Mediane tijd tot respons	
Maanden (spreiding)	2,8 (1,1, 37,1)

* volgens beoordeling door de onderzoeker

“+” is een gecensureerde waarneming.

NR = niet bereikt

De ORR zoals beoordeeld door de BICR was 61,3% (95%-BI: 52,0, 70,1), waaronder CR-percentage van 20,2% (95%-BI: 13,4, 28,5), PR-percentage van 41,2% (95%-BI: 32,2, 50,6) en stabiele ziekte gemeld bij 22,7%. Beoordelingen door BICR waren over het algemeen consistent met de beoordeling door de onderzoeker. Bevestigde responsen werden waargenomen ongeacht BRAF- of KRAS-mutatiestatus en PD-L1-expressieniveaus van de tumor.

Van de 119 patiënten waren er 11 (9,2%) \geq 75 jaar. De door de onderzoeker beoordeelde ORR bij patiënten \geq 75 jaar, was 45,5% (95%-BI: 16,7, 76,6).

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek met nivolumab als monotherapie bij eerder behandelde patiënten (ONO-4538-24/CA209473)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 240 mg monotherapie voor de behandeling van inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC) werd onderzocht in een actief gecontroleerd gerandomiseerd open-label fase 3-onderzoek (ONO-4538-24/CA209473). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten deel (20 jaar of ouder) die refractair of intolerant waren voor minstens één fluoropyrimidine- en platinabevattende combinatiebehandeling. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-expressieniveau van de tumor. Patiënten die refractair of intolerant waren op een behandeling met taxane, patiënten met symptomatische hersenmetastasen of die daarvoor behandeld moesten worden, met een actieve auto-immuunziekte, met medische aandoeningen waarvoor systemische immuunsuppressie nodig was en patiënten met schijnbare tumorinvasie in organen aangrenzend aan de oesofagus (bijvoorbeeld de aorta of luchtwegen), werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In totaal werden 419 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar nivolumab 240 mg iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten (n=210) of de keuze van de onderzoeker in taxane chemotherapie: iedere 3 weken docetaxel (n=65) 75 mg/m² intraveneus toegediend of éénmaal per week paclitaxel (n=144) 100 mg/m² intraveneus toegediend gedurende 6 weken, gevolgd door 1 week zonder behandeling. Randomisatie werd gestratificeerd naar locatie (Japan vs. rest van de wereld), aantal organen met metastasen (\leq 1 vs. \geq 2) en PD-L1-expressie van de tumor (\geq 1% vs. $<$ 1% of niet te bepalen). De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST versie 1.1, of onaanvaardbare toxiciteit. Beoordelingen van de tumor werden iedere 6 weken uitgevoerd gedurende 1 jaar, en vervolgens iedere 12 weken. Behandeling na initiële ziekteprogressie, zoals beoordeeld door de onderzoeker, was toegestaan voor patiënten die nivolumab kregen en die geen snelle progressie van de ziekte vertoonden, volgens de onderzoeker baat hadden bij de behandeling, de behandeling verdroegen, een stabiele performance status hadden en voor wie behandeling na progressie niet zou leiden tot een vertraging van een interventie die nodig is ter preventie van ernstige complicaties die zijn geassocieerd met ziekteprogressie (bijv. hersenmetastasen). Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire

uitkomstmaten voor werkzaamheid waren ORR zoals door de onderzoeker beoordeeld en PFS. Additionele vooraf gespecificeerde subgroepanalyses werden uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen per tumor-PD-L1-expressie bij een vooraf vastgesteld niveau van 1%. Tumor-PD-L1-expressie werd beoordeeld met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 33-87), 53% was ≥ 65 jaar, 10% was ≥ 75 jaar, 87% was man, 96% was Aziatisch en 4% was wit. Baseline ECOG performance status was 0 (50%) of 1 (50%).

Bij een minimale follow-up van 17,6 maanden liet de studie een statistisch significante verbetering in OS zien bij patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab zoals vergeleken met de keuze van de onderzoeker van taxane chemotherapie. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 37 en figuur 23.

Een groter deel van de patiënten in de nivolumab-arm is in de eerste 2,5 maand overleden (32/210, 15,2%), vergeleken met de chemotherapie-arm (15/209, 7,2%). Er kon(den) geen specifieke factor(en) worden gevonden geassocieerd met vroeg overlijden.

Tabel 37: Werkzaamheidsresultaten (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	keuze van de onderzoeker (n = 209)
Totale overleving^a		
Events	160 (76%)	173 (83%)
Hazardratio (95%-BI) ^b		0,77 (0,62, 0,96)
p-waarde ^c		0,0189
Mediaan (95%-BI) (maanden)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Objectieve respons^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95%-BI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Complete respons	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Gedeeltelijke respons	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabiele ziekte	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediane duur van de respons (95%-BI) (maanden)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progressievrije overleving^a		
Events	187 (89%)	176 (84%)
Mediaan (95%-BI) (maanden)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Hazardratio (95%-BI) ^b		1,1 (0,9, 1,3)

^a Op basis van ITT-analyse.

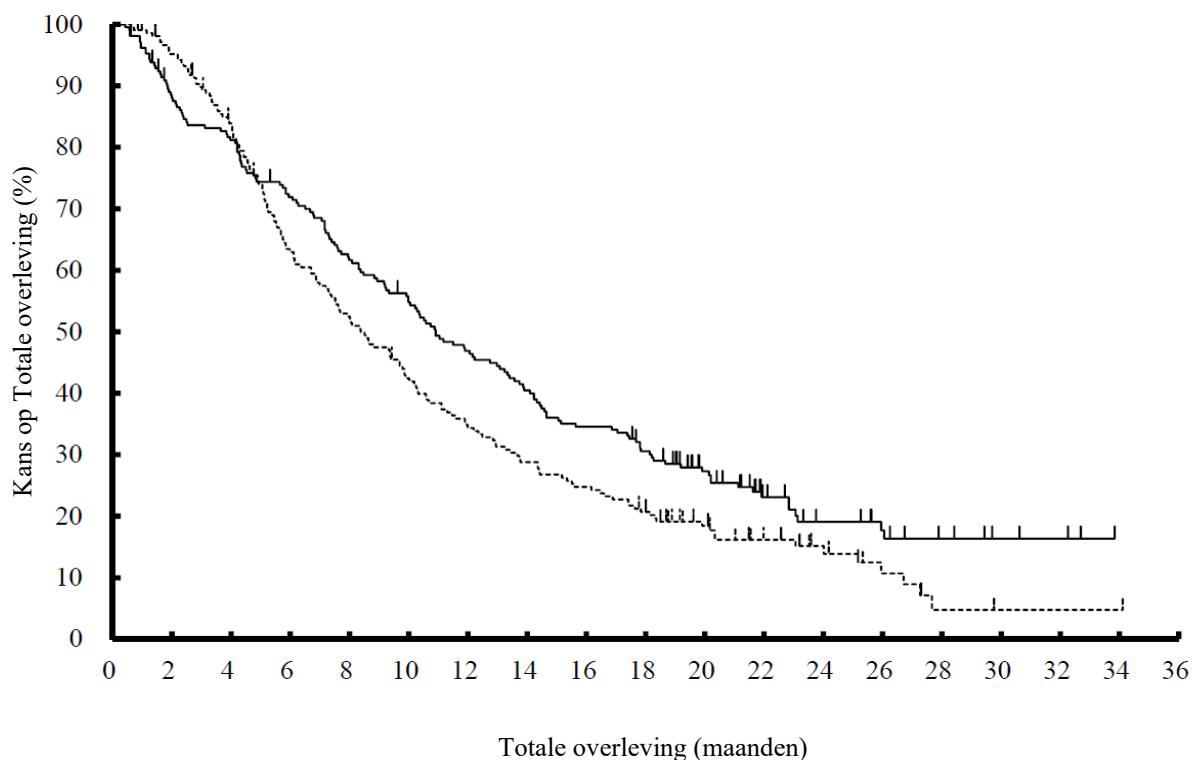
^b Op basis van een gestratificeerd proportioneel hazards model.

^c Op basis van een gestratificeerde log-rank test.

^d Op basis van RES-analyse (Response Evaluable Set), n=171 in de nivolumab-arm en n=158 in de groep met keuze van de onderzoeker

^e Niet significant, p-waarde 0,6323.

Figuur 23: Kaplan-Meier curven van OS (ONO-4538-24/CA209473)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Keuze van de onderzoeker	209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

———— Nivolumab - - - - - Keuze van de onderzoeker

48% van de 419 patiënten had een tumor-PD-L1 expressie $\geq 1\%$. De overige 52% patiënten had een tumor-PD-L1-expressie $< 1\%$. De hazardratio (HR) voor OS was 0,69 (95%-BI: 0,51, 0,94) met mediane overlevingen van 10,9 en 8,1 maanden voor respectievelijk de nivolumab- en keuze van de onderzoeker in taxane-chemotherapie-armen, in de tumor-PD-L1 positieve subgroepen. In de tumor-PD-L1 negatieve OSCC-subgroep, was de HR voor OS 0,84 (95%-BI: 0,62, 1,14) met mediane overlevingen van 10,9 en 9,3 maanden voor respectievelijk de nivolumab- en chemotherapie-armen.

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. chemotherapie en nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie als eerstelijnsbehandeling (CA209648)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab en nivolumab in combinatie met chemotherapie werden onderzocht in een actief gecontroleerd, gerandomiseerd open-label onderzoek (CA209648). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten deel (18 jaar of ouder) met niet eerder behandeld, inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd OSCC. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-expressieniveau van de tumor, en tumorcel-PD-L1-expressie werd beoordeeld met behulp van de *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay*. Patiënten moesten een plaveiselcelcarcinoom of adenosquameus carcinoom van de oesofagus hebben, dat niet kon worden behandeld met chemoradiotherapie en/of chirurgie. Eerdere adjuvante, neoadjuvante of definitieve chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie was toegestaan indien gegeven als onderdeel van een behandeling die gericht was op genezing voorafgaand aan inclusie in het onderzoek. Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , symptomatische hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte, die systemische behandeling met corticosteroiden of immunosuppressiva ontvingen, of patiënten met een hoog risico op bloedingen of fistels als gevolg van aantoonbare doorbraak van de tumor naar organen grenzend aan het oesofaguscarcinoom, werden uitgesloten van

deelname aan de studie. Randomisatie werd gestratificeerd naar tumorcel-PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ of onbepaald), regio (Oost-Azië vs. rest van Azië vs. rest van de wereld), ECOG-performancesstatus (0 vs. 1) en aantal organen met metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2).

In totaal werden 970 patiënten gerandomiseerd naar ofwel nivolumab in combinatie met ipilimumab, (n = 325), nivolumab in combinatie met chemotherapie (n = 321) of chemotherapie (n = 324). 473 van deze patiënten hadden een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$, waarvan 158 in de nivolumab plus ipilimumab-arm, 158 in de nivolumab plus chemotherapie-arm en 157 in de chemotherapie-arm. Patiënten in de nivolumab plus ipilimumab-arm kregen nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken, en patiënten in de nivolumab plus chemotherapie-arm kregen nivolumab 240 mg iedere 2 weken op dagen 1 en 15, fluorouracil 800 mg/m²/dag intraveneus toegediend op dagen 1 tot 5 (gedurende 5 dagen) en cisplatine 80 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 (van een 4-weekse cyclus). Patiënten in de chemotherapie-arm kregen fluorouracil 800 mg/m²/dag intraveneus toegediend op dagen 1 tot 5 (gedurende 5 dagen) en cisplatine 80 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 (van een 4-weekse cyclus). De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, of tot 24 maanden. Patiënten in de nivolumab plus ipilimumab-arm bij wie de behandeling werd gestaakt vanwege een bijwerking die werd toegeschreven aan ipilimumab, mochten de behandeling met nivolumab als monotherapie voortzetten. Patiënten in de nivolumab plus chemotherapie-arm bij wie of fluorouracil en/of cisplatine werd gestaakt, mochten de behandeling voortzetten met de andere onderdelen van het behandelregime.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de twee groepen. Bij de patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$, was de mediane leeftijd 63 jaar (spreiding: 26-85), 8,2% was ≥ 75 jaar, 81,8% was man, 73,1% was Aziatisch en 23,3% was wit. Patiënten hadden een histologische bevestiging van plaveiselcelcarcinoom (98,9%) of adenosquameus carcinoom (1,1%) van de oesofagus. Baseline ECOG-performance status was 0 (45,2%) of 1 (54,8%).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. chemotherapie

De primaire eindpunten voor werkzaamheid waren PFS (volgens BICR) en OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$. Secundaire eindpunten volgens de vooraf gespecificeerde hiërarchische testen, waren o.a. OS, PFS (volgens BICR) en ORR (volgens BICR) in alle gerandomiseerde patiënten. De bepalingen van de tumor per RECIST v1.1 werden iedere 6 weken uitgevoerd tot en met week 48 en daarna iedere 12 weken.

Bij de vooraf gespecificeerde primaire analyse, met een minimale follow-up van 13,1 maanden, liet de studie een statistisch significante verbetering zien in OS en PFS bij patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1 . Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 38.

Tabel 38: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumorcel-PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chemotherapie^a (n = 157)
Totale overleving		
Events	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazardratio (98,6%-BI) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p-waarde ^c		0,0010
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Progressievrije overleving^e		
Events	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazardratio (98,5%-BI) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p-waarde ^c		0,8958
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chemotherapie^a (n = 157)
Totaal responspercentage, n (%)^c	56 (35,4)	31 (19,7)
(95%-BI)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)
Complete respons	28 (17,7)	8 (5,1)
Partiële respons	28 (17,7)	23 (14,6)
Duur van de respons^e		
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Spreiding	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil en cisplatine.

^b Op basis van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^c Op basis van een gestratificeerd 2-zijdige log-rank test.

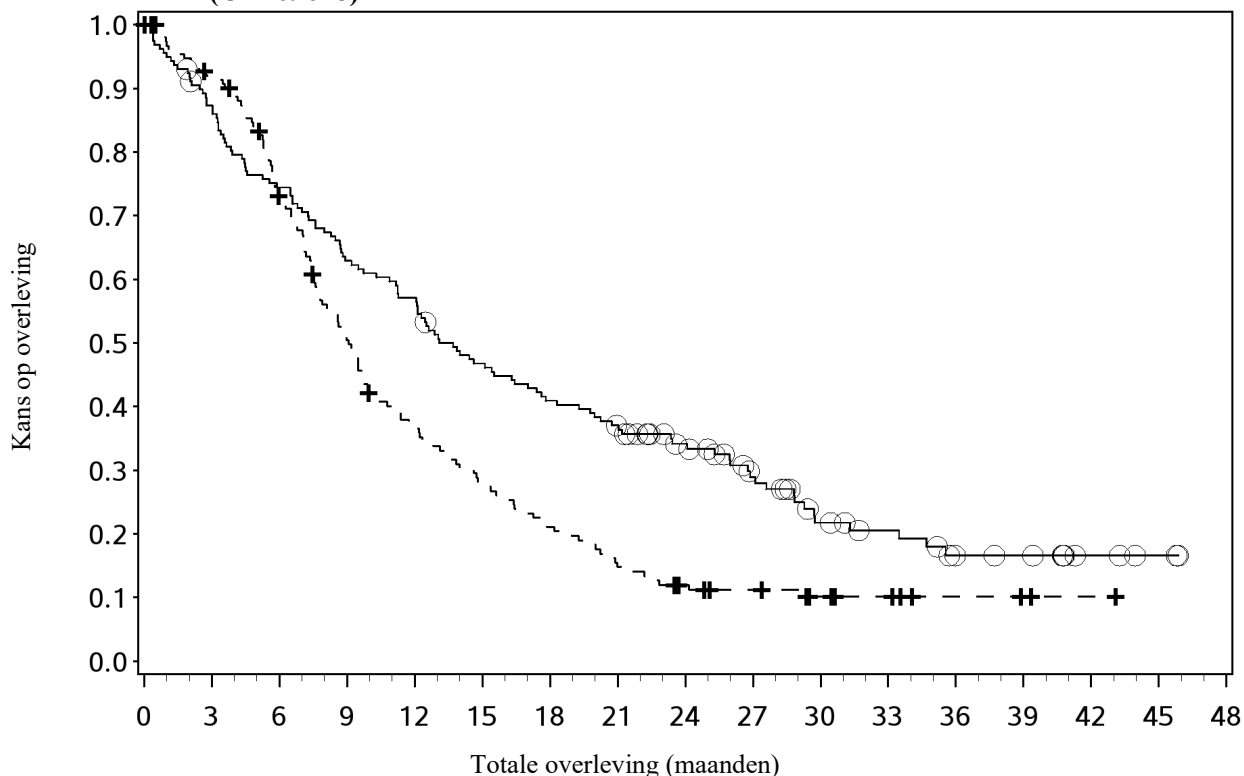
^d Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

^e Beoordeeld door BICR.

Bij een update van de beschrijvende analyse met een minimale follow-up van 20 maanden waren de verbeteringen in OS consistent met de primaire analyse. Mediane OS was 13,70 maanden (95%-BI: 11,24, 17,41) voor nivolumab plus ipilimumab vs. 9,07 maanden (95%-BI: 7,69, 10,02) voor chemotherapie (HR = 0,63; 95%-BI: 0,49, 0,82). Mediane PFS was 4,04 maanden (95%-BI: 2,40, 4,93) voor nivolumab plus ipilimumab vs. 4,44 maanden (95%-BI: 2,89, 5,82) voor chemotherapie (HR = 1,02; 95%-BI: 0,77, 1,34). De ORR was 35,4% (95%-BI: 28,0, 43,4) voor nivolumab plus ipilimumab vs. 19,7% (95%-BI: 13,8, 26,8) voor chemotherapie.

De Kaplan-Meier-curves voor OS met een minimale follow-up van 20 maanden zijn weergegeven in figuur 24.

Figuur 24: Kaplan-Meier-curves van OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Chemotherapie

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (events: 119/158), mediaan en 95%-BI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Chemotherapie (events: 130/157), mediaan en 95%-BI: 9,07 (7,69, 10,02)

Op basis van data cut-off: 23-aug-2021, minimale follow-up van 20 maanden

Nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie

De primaire uitkomstmaten voor effectiviteit waren PFS (volgens BICR) en OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1%. Secundaire eindpunten volgens de vooraf gespecificeerde hiërarchische testen omvatte OS, PFS (volgens BICR) en ORR (volgens BICR) bij alle gerandomiseerde patiënten. De bepalingen van de tumor volgens RECIST v1.1 werden iedere 6 weken uitgevoerd tot en met week 48, daarna iedere 12 weken.

Bij de primaire, vooraf gespecificeerde analyse, met een minimale follow-up van 12,9 maanden, liet de studie een statistisch significante verbetering in OS en PFS zien bij patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1%. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 39.

Tabel 39 Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumorcel-PD-L1 \geq 1% (CA209648)

	nivolumab + chemotherapie (n = 158)	chemotherapie^a (n = 157)
Totale overleving		
Events	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Hazardratio (99,5%-BI) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
p-waarde ^c		<0,0001
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Progressievrije overleving^e		
Events	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Hazardratio (98,5%-BI) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
p-waarde ^c		0,0023
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Totaal responspercentage, n (%)^e		
(95%-BI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Complete respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Partiële respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Duur van respons^e		
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Spreading	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil en cisplatine.

^b Gebaseerd op gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^c Gebaseerd op gestratificeerde 2-zijdige log-ranktest.

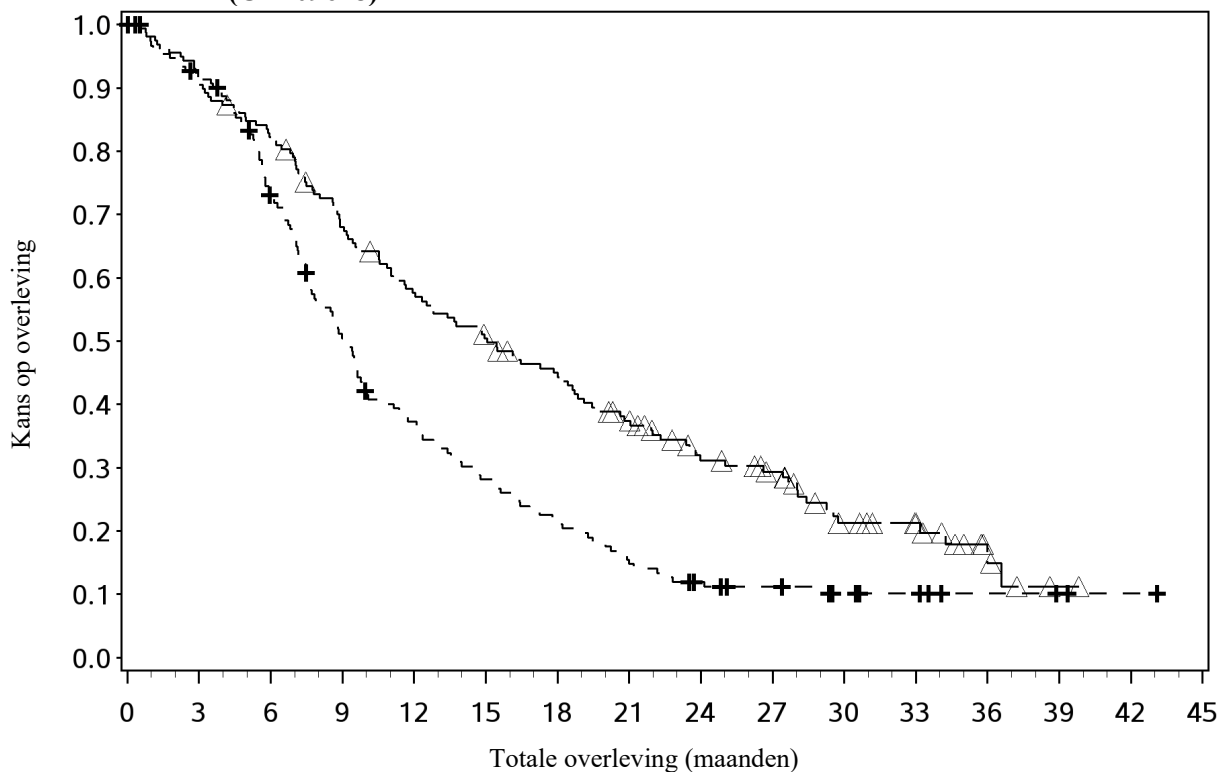
^d Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen.

^e Beoordeeld door BICR.

Bij een update van de beschrijvende analyse met een minimale follow-up van 20 maanden waren de verbeteringen in OS consistent met de primaire analyse. Mediane OS was 15,05 maanden (95%-BI: 11,93, 18,63) voor nivolumab plus chemotherapie vs. 9,07 maanden (95%-BI: 7,69, 10,02) voor chemotherapie (HR = 0,59; 95%-BI: 0,46, 0,76). Mediane PFS was 6,93 maanden (95%-BI: 5,68, 8,35) voor nivolumab plus chemotherapie vs. 4,44 maanden (95%-BI: 2,89, 5,82) voor chemotherapie (HR = 0,66; 95%-BI: 0,50, 0,87). De ORR was 53,2% (95%-BI: 45,1, 61,1) voor nivolumab plus chemotherapie vs. 19,7% (95%-BI: 13,8, 26,8) voor chemotherapie.

De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS met een minimale follow-up van 20 maanden zijn weergegeven in figuren 25 en 26.

Figuur 25: Kaplan-Meier-curves van OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Chemotherapie

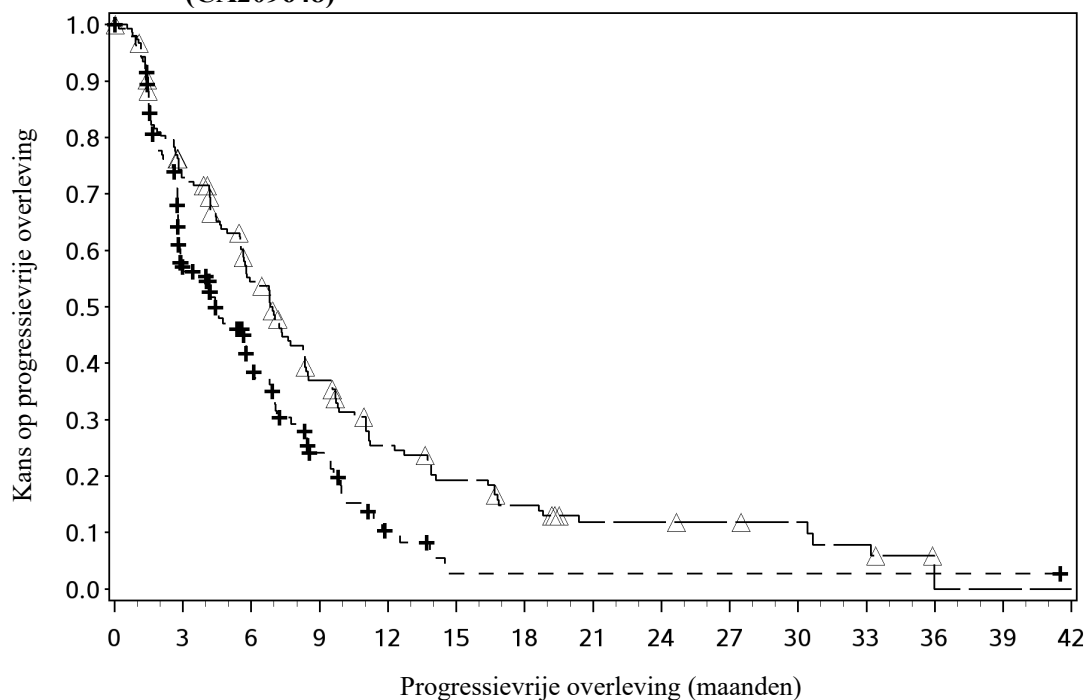
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chemotherapie (events: 118/158), mediaan en 95%-BI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Chemotherapie (events: 130/157), mediaan en 95%-BI: 9,07 (7,69, 10,02)

Op basis van data cut-off: 23-aug-2021, minimale follow-up van 20 maanden

Figuur 26: Kaplan-Meier-curves van PFS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Chemotherapie

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + chemotherapie (events: 123/158), mediaan en 95%-BI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Chemotherapie (events: 101/157), mediaan en 95%-BI: 4,44 (2,89, 5,82)

Op basis van data cut-off: 23-aug-2021, minimale follow-up van 20 maanden

Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab als monotherapie voor de adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang werd onderzocht in een gerandomiseerd, open-label, placebo-gecontroleerd, dubbelblind multi-center fase 3-onderzoek (CA209577). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten deel die CRT hadden ondergaan, gevolgd door volledige operatieve resectie van het carcinoom binnen 16 weken voorafgaand aan randomisatie en die pathologische restziekte hadden, zoals bevestigd door de onderzoeker, met minstens ypN1 of ypT1. Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 die geen gelijktijdige CRT hadden ondergaan voorafgaand aan de operatie, met reseceerbare stadium IV-ziekte, actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische behandeling nodig was, werden uitgesloten van deelname aan de studie. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-expressie van de tumor.

In totaal werden 794 patiënten in een ratio 2:1 gerandomiseerd naar nivolumab 240 mg (n = 532) of placebo (n = 262). Patiënten kregen nivolumab intraveneus toegediend gedurende 30 minuten iedere 2 weken voor 16 weken, gevolgd door 480 mg i.v. toegediend gedurende 30 minuten iedere 4 weken, startend in week 17. Patiënten kregen placebo toegediend gedurende 30 minuten met hetzelfde doseerschema als nivolumab. Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-status van de tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ of niet te bepalen of niet te beoordelen), pathologische status van de lymfeknoop (positief \geq ypN1 vs. negatief ypN0) en histologie (plaveiselcel vs. adenocarcinoom). De behandeling werd voortgezet tot opnieuw optreden van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, of tot een totale duur van 1 jaar. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was ziektevrije overleving (disease-free survival, DFS), zoals bepaald door de onderzoeker, vastgesteld als tijd tussen randomisatie en de eerste datum van opnieuw optreden (lokaal, regionaal of op afstand van de primaire verwijderde plek)

of overlijden met iedere oorzaak (datgene wat als eerste optrad). Patiënten onder behandeling werden iedere 12 weken met beeldvormend onderzoek gecontroleerd op terugkeer van de tumor gedurende 2 jaar met minimaal één scan iedere 6 tot 12 maanden in jaar 3 tot 5.

Kenmerken op baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de twee groepen. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 26-86) met 36% \geq 65 jaar en 5% \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (82%) en man (85%). Baseline ECOG performance-status was 0 (58%) of 1 (42%).

Bij de primaire vooraf gespecificeerde interimanalyse (minimaal 6,2 maanden en een mediaan van 24,4 maanden follow-up), liet de studie een statistisch significante verbetering in DFS zien voor patiënten die waren gerandomiseerd naar nivolumab in vergelijking met placebo. Mediane DFS zoals bepaald door de onderzoeker was 22,41 maanden (95%-BI: 16,62, 34,00) voor nivolumab versus 11,04 maanden (95%-BI: 8,34, 14,32) voor placebo, HR 0,69 (96,4%-BI: 0,56, 0,86), p-waarde $< 0,0003$. De primaire analyse van DFS was gecensureerd voor nieuwe anti-kankerbehandeling. Resultaten voor DFS met en zonder censurering voor nieuwe anti-kankerbehandeling waren daarmee consistent. In een update van de beschrijvende DFS-analyse met een minimale follow-up van 14 maanden en mediane follow-up van 32,2 maanden werd verbetering in DFS bevestigd. Werkzaamheidsresultaten van deze beschrijvende secundaire analyse zijn weergegeven in tabel 40 en figuur 27.

Tabel 40: Werkzaamheidsresultaten (CA209577)

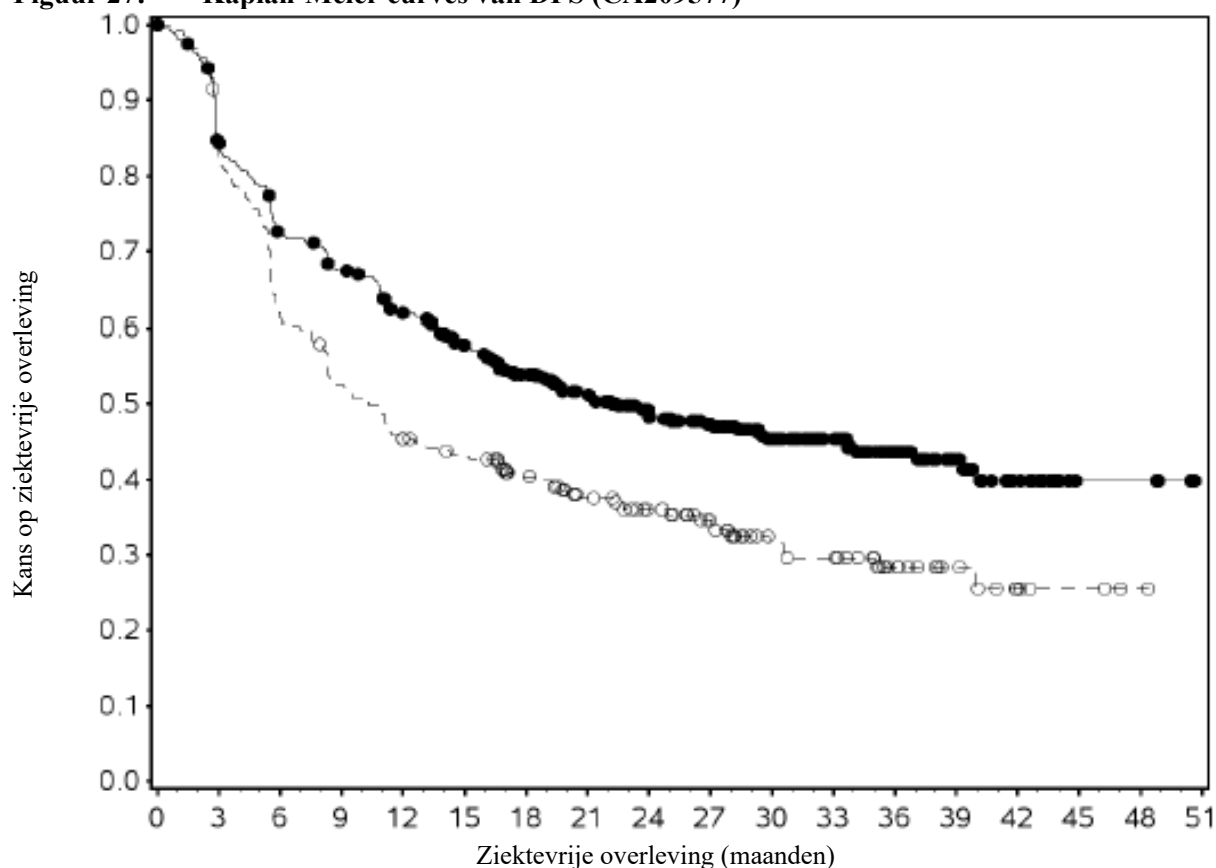
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Ziektevrije overleving^a met een minimale follow-up van 14 maanden^c		
Events (%)	268 (50)	171 (65)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Mediaan (95%-BI) (maanden)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Op basis van op alle gerandomiseerde patiënten.

^b Op basis van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^c Beschrijvende analyse op basis van data cut-off: 18-feb-2021.

Figuur 27: Kaplan-Meier curves van DFS (CA209577)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Nivolumab (events: 268/532), mediaan en 95%-BI: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebo (events: 171/262), mediaan en 95%-BI: 10,35 (8,31, 13,93)

Op basis van data cut-off: 18-feb-2021, minimale follow-up van 14 maanden

Voordeel in DFS werd waargenomen ongeacht histologie en PD-L1-expressie.

Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie (dosering en schema van nivolumab afhankelijk van het gebruikte chemotherapie-regime, zie hieronder) werden onderzocht in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209649). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten deel (18 jaar of ouder) met niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GEJ) of oesofagus, zonder eerdere systemische behandeling (waaronder HER2-remmers) en een ECOG-performance status score van 0 of 1. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht PD-L1-statusscore van de tumorcellen; de PD-L1-expressie van de tumorcel werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay. Een retrospectieve herbepaling van de PD-L1-tumorstatus van een patiënt met behulp van CPS werd uitgevoerd met de PD-L1-gekleurde tumorspecimens die gebruikt werden voor randomisatie. Patiënten met bekende HER2-positieve tumoren, die een baseline ECOG performance score ≥ 2 hadden, met onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel of die actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte hadden, of een medische aandoening waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. In totaal werden 643 patiënten met onbepaalde HER2-status (40,3% van de studiepopulatie) geïncludeerd in de studie. Randomisatie werd

gestratificeerd naar tumorcel-PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ of niet te bepalen), regio (Azië vs. VS vs. rest van de wereld), ECOG-performance status (0 vs. 1) en chemotherapieregime. Chemotherapie bestond uit FOLFOX (fluorouracil, leucovorin en oxaliplatin) of CapeOX (capecitabine en oxaliplatin).

In totaal werden 1581 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met chemotherapie of chemotherapie. Van deze patiënten hadden er 955 een PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 in de nivolumab plus chemotherapie-arm en 482 in de chemotherapie-arm. Patiënten in de nivolumab plus chemotherapie-arm kregen of nivolumab 240 mg via een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten in combinatie met FOLFOX (oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² en fluorouracil 400 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 en fluorouracil 1200 mg/m² toegediend via een continue infusie gedurende 24 uur per dag of volgende lokale standaard op dag 1 en 2) iedere 2 weken, of nivolumab 360 mg via een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten in combinatie met CapeOX (oxaliplatin 130 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 en capecitabine 1000 mg/m² oraal tweemaal per dag op dag 1-14) iedere 3 weken. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden in geval van nivolumab. Bij patiënten die nivolumab plus chemotherapie kregen en bij wie de chemotherapie werd gestaakt, mocht nivolumab gecontinueerd worden in een dosering van 240 mg iedere 2 weken, 360 mg iedere 3 weken of 480 mg iedere 4 weken tot 24 maanden na aanvang van de behandeling. Beoordeling van de tumor vond iedere 6 weken plaats tot en met week 48 en daarna iedere 12 weken.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de groepen. Bij patiënten met een PD-L1 CPS ≥ 5 was de mediane leeftijd 62 jaar (spreiding: 18-90), 11% was ≥ 75 jaar, 71% was man, 25% was Aziatisch en 69% was wit. Baseline ECOG performance status was 0 (42%) of 1 (58%). Tumorlocaties waren verdeeld in maag (70%), GEJ (18%) en oesofagus (12%).

De primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid waren PFS (per BICR) en OS bepaald bij patiënten met een PD-L1 CPS ≥ 5 op basis van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Secundaire eindpunten per vooraf gespecificeerde hiërarchische test waren OS bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 1 en bij alle gerandomiseerde patiënten; andere eindpunten waren ORR (BICR) bij PD-L1 CPS ≥ 5 en alle gerandomiseerde patiënten. Bij de primaire vooraf gespecificeerde analyse, met een minimale follow-up van 12,1 maanden, liet de studie een statistisch significante verbetering in OS en PFS zien bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 5 . Mediane OS was 14,4 maanden (95%-BI: 13,1, 16,2) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. 11,1 maanden (95%-BI: 10,0, 12,1) voor chemotherapie (HR = 0,71; 98,4%-BI: 0,59, 0,86; p-waarde < 0,0001). Mediane PFS was 7,69 maanden (95%-BI: 7,03, 9,17) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. 6,05 maanden (95%-BI: 5,55, 6,90) voor chemotherapie (HR = 0,68; 98%-BI: 0,56, 0,81; p-waarde < 0,0001). De ORR was 60% (95%-BI: 55, 65) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. 45% (95%-BI: 40, 50) voor chemotherapie.

Bij een update van de beschrijvende analyse met een minimale follow-up van 19,4 maanden, waren de verbeteringen in OS consistent met de primaire analyse. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 41 en figuren 28 en 29.

Tabel 41: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + chemotherapie (n = 473)	chemotherapie (n = 482)
Minimale follow-up 19,4 maanden ^a		
Totale overleving		
Events	344 (73%)	397 (82%)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Percentage (95%-BI) op 12 maanden	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)

	nivolumab + chemotherapie (n = 473)	chemotherapie (n = 482)
Progressievrije overleving^d		
Events	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Percentage (95%-BI) op 12 maanden	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
Objectieve responsrate, n^{d,e}		
(95%-BI)	227/378 (60%) (54,9, 65,0)	176/390 (45%) (40,1, 50,2)
Complete respons	12,2%	6,7%
Partiële respons	47,9%	38,5%
Duur van de respons^{d,e}		
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Beschrijvende analyse op basis on data cut-off: 04-jan-2021.

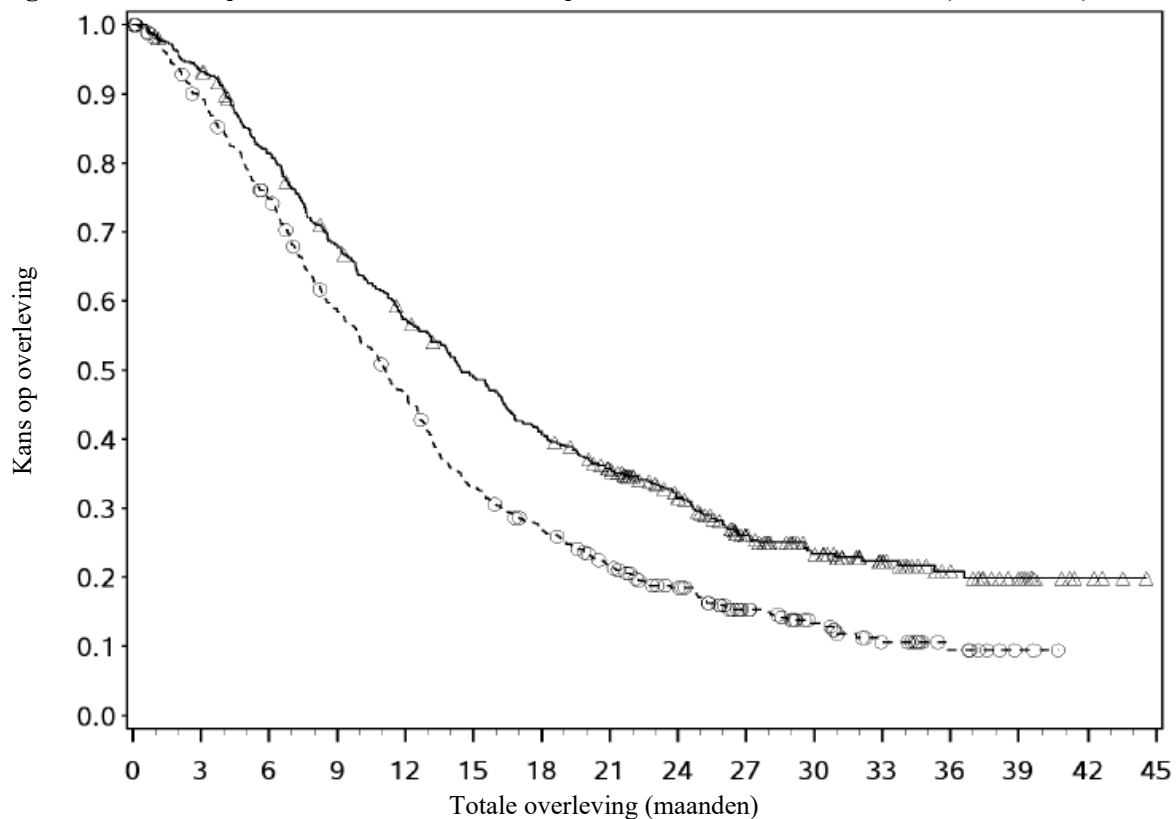
^b Op basis van gestratificeerde long 'Cox proportional hazards'-model.

^c Kaplan-Meier-schatting.

^d Bevestigd door BICR.

^e Op basis van patiënten met meetbare ziekte bij baseline.

Figuur 28: Kaplan-Meier OS-curves van patiënten met PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Chemotherapie

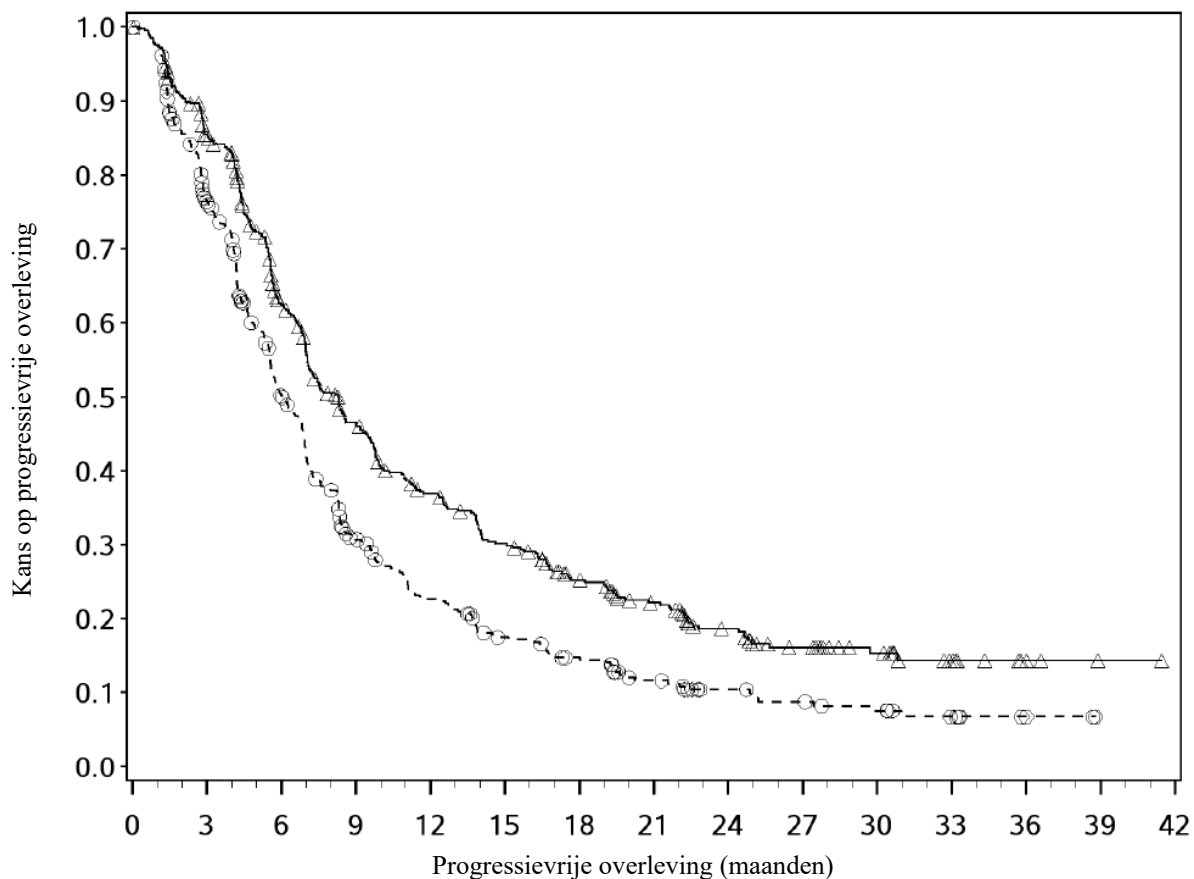
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chemotherapie (events: 344/473), mediaan en 95%-BI: 14,42 (13,14, 16,26)

- - -○- - - Chemotherapie (events: 397/482), mediaan en 95%-BI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minimale follow-up van 19,4 maanden

Figuur 29: Kaplan-Meier PFS-curves bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chemotherapie

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + chemotherapie (events: 342/473), mediaan en 95%-BI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Chemotherapie (events: 397/482), mediaan en 95%-BI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minimale follow-up van 19,4 maanden

Pediatrische populatie

Open-label fase 1/2-onderzoek (CA209070)

Onderzoek CA209070 was een open-label, eenarmig, fase 1/2-dosisbevestigings- en -dosisuitbreidingsonderzoek naar nivolumab als monotherapie en in combinatie met ipilimumab bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met recidiverende of refractaire solide of hematologische tumoren, waaronder neuroblastoom, osteosaroom, rhabdomyosaroom, Ewing-saroom, gevorderd melanoom, cHL en non-Hodgkinlymfoom (NHL). Onder de 126 behandelde patiënten bevonden zich 97 pediatrische patiënten van 12 maanden tot < 18 jaar oud. Van de 97 pediatrische patiënten werden er 64 behandeld met nivolumab als monotherapie (3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken) en werden er 33 behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg of 3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 90 minuten iedere 3 weken gedurende de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg als monotherapie iedere 2 weken). Patiënten ontvingen nivolumab als monotherapie met een mediaan van 2 doses (spreiding: 1, 89) of nivolumab in combinatie met ipilimumab met een mediaan van 2 doses (spreiding: 1, 24). De primaire uitkomstmaten waren veiligheid, verdraagbaarheid en anti-tumoractiviteit zoals beoordeeld door beschrijvende ORR en OS.

Onder de 64 pediatrie patiënten behandeld met nivolumab als monotherapie hadden 60 patiënten een beoordeelbare respons (melanoom n = 1, solide tumoren n = 47 en hematologische tumoren n = 12). Bij de 48 pediatrie patiënten met een beoordeelbare respons met melanoom of solide tumoren werden geen objectieve responsen waargenomen. Onder de 12 pediatrie patiënten met een beoordeelbare respons met hematologische tumoren was de ORR 25,0% (95%-BI: 5,5, 7,2), waaronder 1 volledige respons in cHL en 2 gedeeltelijke responsen, één in cHL en één in NHL. In de beschrijvende analyses voor de 64 pediatrie patiënten behandeld met nivolumab als monotherapie was de mediane OS 6,67 maanden (95%-BI: 5,98, NA); 6,14 maanden (95%-BI: 5,39, 24,67) voor patiënten met melanoom of solide tumoren, en niet bereikt voor patiënten met hematologische tumoren.

Onder de 30 pediatrie patiënten met een beoordeelbare respons die werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (solide tumoren anders dan alleen melanoom), werd geen objectieve respons waargenomen. Voor de 33 pediatrie patiënten behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab was de mediane OS 8,25 maanden (95%-BI: 5,45, 16,95) in een beschrijvende analyse.

Open-label fase 1b/2-onderzoek (CA209908)

Onderzoek CA209908 was een open-label, sequentiële-arm, klinisch fase 1b/2 onderzoek met nivolumab als monotherapie en nivolumab in combinatie met ipilimumab bij pediatrie en jongvolwassen patiënten met hooggradige primaire CZS-maligniteiten, waaronder diffuus intrinsiek ponsglioom (DIPG), hooggradig glioom, medulloblastoom, ependymoom en andere recidieve subtypen van hooggradige CZS-maligniteiten (bijv. epifyseblastoom, atypische teratoïde/rhabdoïde tumor en embryonale CZS-tumoren). Van de 151 pediatrie patiënten (van ≥ 6 maanden tot < 18 jaar) die deelnamen aan het onderzoek, werden er 77 behandeld met nivolumab als monotherapie (3 mg/kg iedere 2 weken) en 74 werden behandeld met nivolumab in combinatie met ipilimumab (3 mg/kg nivolumab gevolgd door 4 doses 1 mg/kg ipilimumab, iedere 3 weken, daarna gevolgd door nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken). De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid waren OS in het DIPG-cohort en door de onderzoeker beoordeelde PFS, op basis van RANO-criteria voor alle andere tumortypes. De mediane OS in het DIPG-cohort was 10,97 maanden (80%-BI: 9,92, 12,16) bij patiënten die behandeld waren met nivolumab als monotherapie en 10,50 maanden (80%-BI: 9,10, 12,32) bij patiënten die behandeld waren met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Voor alle andere onderzochte pediatrie CZS-tumortypes, varieerde de mediane PFS tussen 1,23 en 2,35 maanden bij patiënten die behandeld waren met nivolumab als monotherapie en tussen 1,45 en 3,09 maanden bij patiënten die behandeld waren met nivolumab in combinatie met ipilimumab. Er werden geen objectieve responsen waargenomen in het onderzoek met uitzondering van één ependymoompatiënt die behandeld werd met nivolumab als monotherapie en die een partiële respons had. OS-, PFS-, ORR-resultaten uit onderzoek CA209908 suggereren geen klinisch betekenisvol voordeel ten opzichte van de verwachtingen voor deze patiëntenpopulatie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met nivolumab in alle subgroepen van de pediatrie populatie bij de behandeling van maligne neoplasmata van lymfoïd weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

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 SCCHN-, adjuvante melanoom- en adjuvante OC of GEJC-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. Gegevens van patiënten met MPM lieten een hoger percentage ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzetting wegens bijwerkingen zien bij patiënten van 75 jaar of ouder (respectievelijk 68% en 35%) in vergelijking met alle patiënten die nivolumab in combinatie met ipilimumab kregen (respectievelijk 54% en 28%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nivolumab-monotherapie

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 klaring van nivolumab bij cHL-patiënten was ongeveer 32% lager in vergelijking met NSCLC. De baselineklaring van nivolumab bij adjuvant melanoompatiënten was ongeveer 40% lager en *steady state* klaring ongeveer 20% lager vergeleken met gevorderd melanoom. Met de beschikbare veiligheidsgegevens, waren deze afnames in klaring niet klinisch betekenisvol.

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% en de CL van ipilimumab nam toe met 9%, wat niet als klinisch relevant werd beschouwd. Wanneer nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg werd toegediend, nam de CL van nivolumab toe met 1%, en de CL van ipilimumab nam af met 1,5%, wat niet als klinisch relevant werd beschouwd.

Wanneer nivolumab in combinatie met ipilimumab werd toegediend, nam de CL van nivolumab toe met 20% bij aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen en de CL van ipilimumab nam toe met 5,7% bij aanwezigheid van anti-ipilimumab antilichamen. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie:

wanneer nivolumab 360 mg iedere 3 weken in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 6 weken en 2 cycli van chemotherapie werd toegediend, nam de CL van nivolumab toe met 10% en de CL van ipilimumab nam toe met ongeveer 22%. Dit werd niet als klinisch relevant beschouwd.

Speciale patiëntengroepen

Een farmacokinetische populatieanalyse duidt erop 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.

Pediatrische patiënten

Voor nivolumab als monotherapie is de blootstelling aan nivolumab bij adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg naar verwachting vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassen patiënten bij de aanbevolen dosis. Dosering op basis van lichaamsgewicht wordt aanbevolen voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van minder dan 50 kg.

Voor nivolumab in combinatie met ipilimumab zijn de blootstellingen aan nivolumab en ipilimumab bij adolescenten van 12 jaar en ouder naar verwachting vergelijkbaar met de blootstellingen bij volwassen patiënten bij de aanbevolen dosis.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van nivolumab werd beoordeeld bij patiënten met een lichte (GFS < 90 en ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), matige (GFS < 60 en ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), of ernstige (GFR < 30 en ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nierfunctiestoornis in vergelijking met

patiënten met een normale nierfunctie ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; 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-waarde) of ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > $3 \times$ ULN en elke ASAT-waarde) (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 tweemaal 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 orgaangewicht 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 de ontwikkeling 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 (E433)
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 geïnfundeed.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Na bereiding van de infusie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik vanaf het moment van bereiding zijn als volgt aangetoond (tijden zijn inclusief de periode van toediening):

Bereiding van de infusie	Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik	
	Bewaren bij 2°C tot 8°C beschermd tegen licht	Bewaren bij kamertemperatuur ($\leq 25^\circ\text{C}$) en kamerlicht
Onverdund of verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	30 dagen	24 uur (van in totaal 30 dagen bewaren)
Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie	7 dagen	8 uur (van in totaal 7 dagen bewaren)

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing, ongeacht het verdunningsmiddel, onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaliter niet langer dan 7 dagen bij 2°C tot 8°C of 8 uur (van in totaal 7 dagen bewaren) bij kamertemperatuur ($\leq 25^\circ\text{C}$). Tijdens de bereiding van de infusie dient aseptisch te worden gewerkt (zie rubriek 6.6).

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.

12 ml concentraat in een injectieflacon van 25 ml (glastype I) met stopper (omhuld butylrubber) en een blauwe 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 volwassen patiënt is 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht, afhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Melanoom (gevorderd, of adjuvante behandeling) bij adolescenten. De voorgeschreven dosis voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg is 240 mg of 480 mg. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van minder dan 50 kg wordt de voorgeschreven dosis in mg/kg gegeven. 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 nivolumab in mg, gedeeld door 10 (de sterkte van het OPDIVO-concentraat is 10 mg/ml).

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 (zie hierboven).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab voor MPM

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab voor OSCC

De voorgeschreven dosis voor de patiënt kan gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht (3 mg/kg) of is 360 mg, ongeacht het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie voor reseceerbare NSCLC

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie voor OSCC

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 240 mg of 480 mg, ongeacht het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GEJ, gastro-oesophageal junction) of oesofagus.

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg of 240 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met cabozantinib

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is nivolumab 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht.

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 met een gewicht van minder dan 40 kg, 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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
EU/1/15/1014/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015
Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

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. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT 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. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ierland

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 voor dit geneesmiddel 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**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in iedere lidstaat waar OPDIVO op de markt is, alle medisch beroepsbeoefenaren en patiënten/hulpverleners waarvan verwacht wordt dat zij OPDIVO

voorschrijven en/of gebruiken, toegang hebben tot de Waarschuwingskaart voor de patiënt/de Waarschuwingskaart voor de patiënt ontvangen.

- **De Waarschuwingskaart voor de patiënt** 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-autorisatie effectiviteitsstudie, PAES): om verder te onderzoeken wat de contributie van ipilimumab is aan de werkzaamheid en toxiciteit van het combinatieregime van nivolumab en ipilimumab, dient de houder van de handelsvergunning een gerandomiseerde klinische studie uit te voeren en in te dienen waarin de werkzaamheid en veiligheid van nivolumab en ipilimumab als combinatiebehandeling vergeleken worden met nivolumab als monotherapie bij eerder onbehandelde volwassen patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel en met een geschikt spectrum aan PD-L1-expressieniveaus. De studie dient te worden uitgevoerd volgens een goedgekeurd protocol.	31 oktober 2024
2. Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder moet de OS-gegevens van de tweede interimanalyse en de finale OS-analyse van het fase III-onderzoek CA209577 indienen om de werkzaamheid van nivolumab als adjuvante behandeling van volwassen patiënten verder te beschrijven.	Voor 30 september 2024
3. Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): voor verdere beschrijving van de werkzaamheid van nivolumab als neoadjuvante behandeling van volwassenen met niet-kleincellige longkanker moet de vergunninghouder de OS-gegevens vanaf de finale OS-analyse van het fase 3-onderzoek CA209816 indienen.	Voor 30 juni 2025

<p>4. Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder moet de OS-gegevens van de tweede interimanalyse en de finale OS-analyse van het fase III-onderzoek CA209274 indienen om de werkzaamheid van nivolumab als adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheelcarcinoom verder te beschrijven voor de populatie met PD-L1 $\geq 1\%$.</p>	<p>Voor 31 december 2027</p>
<p>5. Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder moet de OS-gegevens van de eerste interim OS-analyse van het fase III-onderzoek CA20976K indienen om de werkzaamheid van nivolumab als adjuvante behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met stadium IIB of stadium IIC melanoom verder te beschrijven.</p>	<p>Voor 31 maart 2029</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 12 ml bevat 120 mg nivolumab.
Elke injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80 (E433), 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
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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 VOORZORGSMATREGELEN 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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
EU/1/15/1014/004 120 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 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 12 ml bevat 120 mg nivolumab.
Iedere flacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride, mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80 (E433), natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Steriel concentraat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
i.v. gebruik.
Voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

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

EU/1/15/1014/003 240 mg injectieflacon
EU/1/15/1014/004 120 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

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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.
Voor eenmalig gebruik.

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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie nivolumab

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 bij u draagt als u onder behandeling bent.
- 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:

- gevorderd melanoom (een vorm van huidkanker) bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder
- melanoom na volledig wegsnijden bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (behandeling na chirurgie wordt ook wel adjuvante behandeling genoemd)
- gevorderde niet-kleincellige longkanker (een vorm van longkanker) bij volwassenen
- niet-kleincellige longkanker (een vorm van longkanker) bij volwassenen, vóór de operatie waarbij (een deel van) de tumor wordt weggehaald (een behandeling vóór een operatie wordt neoadjuvante behandeling genoemd)
- maligne pleuraal mesothelioom (een vorm van kanker die het longslimvlies aantast) 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 bloed-producerende cellen) bij volwassenen
- gevorderde kanker van het hoofd-halsgebied bij volwassenen
- gevorderd urotheelcarcinoom (blaas- en urinewegkanker) bij volwassenen
- urotheelcarcinoom na volledige operatieve verwijdering bij volwassenen
- gevorderd colorectaalcarcinoom (darm- of endeldarmkanker) bij volwassenen
- gevorderd oesofaguscarcinoom (slok darmkanker) bij volwassenen
- oesofaguscarcinoom (slok darmkanker) of carcinoom van de overgang van de slokdarm naar de maag wanneer er na eerdere behandeling met chemotherapie en bestraling restziekte is aangetoond bij volwassenen
- gevorderd adenocarcinoom van de maag, van de overgang van de slokdarm naar de maag of van de oesofagus (slok darm) 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 afweersysteem, 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-, blaas, darm-, endeldarm-, maag- of slokdarmkankercellen of kankercellen in de overgang van de slokdarm naar de maag te verhogen.

OPDIVO kan in combinatie gegeven worden met andere geneesmiddelen tegen kanker. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen leest. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, 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 hart** zoals een verandering in het ritme of de snelheid van de hartslag of een afwijkend hartritme.
- **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)**. Teken en klachten 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**. Teken en klachten zijn bijvoorbeeld afwijkingen in nierfunctietesten of minder urine produceren.
- **Problemen met uw hormoonproducerende klieren** (waaronder de hypofyse, schildklier, bijnieren), die invloed kunnen hebben op de werking van deze klieren. Teken en klachten dat deze klieren niet goed werken zijn onder meer vermoeidheid (extreme moeheid), gewichtsverandering of hoofdpijn, laag calciumgehalte in het bloed en problemen met het gezichtsvermogen.
- **Diabetes**, waaronder een ernstig, soms levensbedreigend probleem doordat de diabetes uw bloed zuur maakt (diabetische ketoacidose). Teken en klachten zijn onder andere: meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker moeten plassen dan normaal, gewichtsverlies, een vermoeid gevoel of moeite hebben om helder na te denken, uw adem ruikt zoet of fruitig, u heeft een zoete of metaalachtige smaak in uw mond, uw urine of zweet ruikt anders dan normaal, u voelt zich ziek of bent misselijk, buikpijn en een diepe of snelle ademhaling.
- **Ontsteking van de huid** die een ernstige huidreactie kan veroorzaken (toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom). Teken en klachten 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). Teken en klachten zijn bijvoorbeeld spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid.
- **Afstoting van een solide orgaantransplantaat**
- **Graft-versus-host-ziekte (een afweerreactie waarbij de afweercellen van het transplantaat de cellen van de patiënt aanvallen).**
- **Hemofagocytair lymfocytose**. Een zeldzame ziekte waarbij uw afweersysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Klachten zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, vergrote lymfeknopen, ademhalingsproblemen, snel bloedingstoringen krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen.

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

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

U moet weten dat deze tekenen en klachten **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 klachten of complicaties wanneer u een allogene stamceltransplantatie krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

OPDIVO mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, behalve bij kinderen van 12 jaar en ouder met melanoom.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Voordat u OPDIVO krijgt, vertel het dan uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem kunnen onderdrukken, zoals corticosteroiden, omdat deze geneesmiddelen het effect van OPDIVO kunnen beïnvloeden. Maar als u al behandeld wordt met OPDIVO, kan uw arts u corticosteroiden 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 binnenkort 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 OPDIVO 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

OPDIVO of OPDIVO in combinatie met ipilimumab kan een geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen; wees dus 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 (hoofdbestanddeel van keuken/tafelzout) per ml concentraat. Iedere OPDIVO-flacon van 4 ml bevat 10 mg natrium, iedere flacon van 10 ml bevat 25 mg natrium, iedere flacon van 12 ml bevat 30 mg natrium en iedere flacon van 24 ml bevat 60 mg natrium. Dit staat gelijk aan respectievelijk 0,5%, 1,25%, 1,5% en 3% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

U vindt de belangrijkste informatie uit deze bijsluiter ook in de waarschuwingskaart voor de patiënt 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 alleen OPDIVO wordt gegeven voor de behandeling van huidkanker bij kinderen van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg is de aanbevolen dosis 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken. Voor kinderen van 12 jaar en ouder met een gewicht van minder dan 50 kg is de aanbevolen dosis ofwel 3 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht iedere 2 weken, ofwel 6 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht iedere 4 weken.

Wanneer OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven voor de behandeling van huidkanker bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder, 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 (fase met één middel) 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg of 3 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht iedere 2 weken of 6 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht iedere 4 weken voor kinderen van 12 jaar en ouder met een gewicht van minder dan 50 kg.

Wanneer OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven voor de behandeling van gevorderde nierkanker, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 3 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).

Wanneer OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven voor de behandeling van gevorderde darm- of endeldarmkanker, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 3 mg nivolumab per kilo van uw lichaamsgewicht voor de eerste 4 doses (combinatiefase). Daarna is de aanbevolen dosis OPDIVO 240 mg iedere 2 weken (fase met één middel).

Wanneer OPDIVO wordt gegeven in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van maligne pleuraal mesothelioom, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 360 mg iedere 3 weken.

Wanneer OPDIVO in combinatie met ipilimumab wordt gegeven voor de behandeling van gevorderde slokdarmkanker, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 3 mg nivolumab per kilogram van uw lichaamsgewicht iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de neoadjuvante behandeling van niet-kleincellige longkanker, is de aanbevolen dosering van OPDIVO 360 mg iedere 3 weken.

Wanneer OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gevorderde slokdarmkanker, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gevorderd adenocarcinoom van de maag, de overgang van de slokdarm naar de maag of van de slokdarm, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 360 mg iedere 3 weken of 240 mg iedere 2 weken.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met ipilimumab en chemotherapie voor de behandeling van gevorderde niet-kleincellige longkanker, dan krijgt u iedere 3 weken een infusie met 360 mg OPDIVO. Als u klaar bent met de 2 cycli van chemotherapie, krijgt u OPDIVO daarna in combinatie met ipilimumab. De aanbevolen dosis nivolumab is dan iedere 3 weken 360 mg OPDIVO.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met cabozantinib voor de behandeling van gevorderde nierkanker, is de aanbevolen dosis van OPDIVO 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken.

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 30 of 60 minuten, iedere 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 voor de behandeling van huid, gevorderde nierkanker, of gevorderde darm- of endeldarmkanker, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten, iedere 3 weken voor de eerste 4 doses (combinatiefase). Daarna wordt het gegeven als een infusie gedurende 30 of 60 minuten, iedere 2 weken of 4 weken, afhankelijk van de dosering die u krijgt (fase met één middel).

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van maligne pleuraal mesothelioom, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten, iedere 3 weken.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderde slokdarmkanker, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten, iedere 2 of 3 weken, afhankelijk van de dosering die u krijgt.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de neoadjuvante behandeling van niet-kleincellige longkanker, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten, iedere 3 weken.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gevorderde slokdarmkanker, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten, iedere 2 of 4 weken, afhankelijk van de dosering die u krijgt.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gevorderd adenocarcinoom van de maag, de overgang van de slokdarm naar de maag of van de slokdarm, krijgt u iedere 3 weken of iedere 2 weken een infusie gedurende 30 minuten, afhankelijk van de dosering die u krijgt.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met ipilimumab en chemotherapie voor de behandeling van gevorderde, niet-kleincellige longkanker, krijgt u iedere 3 weken een infusie gedurende 30 minuten.

Als OPDIVO wordt gegeven in combinatie met cabozantinib, krijgt u een infusie gedurende 30 minuten of 60 minuten, iedere 2 weken of iedere 4 weken, afhankelijk van de dosering die u krijgt.

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 andere geneesmiddelen tegen kanker wordt gegeven, krijgt u eerst OPDIVO en daarna het andere geneesmiddel.

Zie de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen om te begrijpen hoe de middelen worden gebruikt. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, 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 klachten van ontstekingen. OPDIVO werkt op uw afweersysteem 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 OPDIVO moet worden gestopt.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld **met alleen OPDIVO**:

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

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- 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)
- Verminderde eetlust, hoge suikerspiegels in het bloed (hyperglykemie)
- Hoofdpijn
- Kortademigheid (dyspneu), hoest
- Diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, buikpijn, verstopping (constipatie)
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk
- Pijn in de spieren, botten (pijn aan het skeletspierstelsel) en gewrichten (artralgie)
- Zich moe of zwak voelen, koorts

Vaak (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen)

- Ernstige longinfectie (pneumonie), bronchitis
- Reacties die gerelateerd zijn aan de infusie van het geneesmiddel, allergische reactie (waaronder levensbedreigende allergische reactie)

- Te traag werkende schildklier (wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken), te snel werkende schildklier (wat snelle hartslag, transpiratie, of gewichtsverlies kan veroorzaken), zwelling van de schildklier
- Uitdroging (dehydratie), gewichtsverlies, lage suikerspiegels in het bloed (hypoglykemie)
- Ontsteking van de zenuwen (wat een doof gevoel, zwakte, tinteling of een brandende pijn van de armen en benen veroorzaakt), duizeligheid
- Wazig zien, droge ogen
- Snelle hartslag, afwijkend hartritme
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, gekenmerkt door hoesten en ademhalingsproblemen), vocht rond de longen
- Ontsteking van de darmen (colitis), zweren in de mond en koortsblaasjes (stomatitis), droge mond
- Huidkleurverandering in plekken (vitiligo), droge huid, roodheid van de huid, ongewone haaruitval of dunner wordend haar
- Ontsteking van de gewrichten (arthritis)
- Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Pijn, pijn op de borst, oedeem (zwelling)

Soms (kunnen optreden bij 1 op de 100 mensen)

- Toename van sommige witte bloedcellen
- Chronische ziektes die gepaard gaat met een stijging van ontstekingscellen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)
- 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, diabetes
- Verhoogde zuurspiegels in het bloed (metabole acidose)
- 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-immuun-neuropathie)
- Ontsteking van het oog (wat kan leiden tot pijn en roodheid)
- Ontsteking van de hartspier, ontsteking van het vlies om het hart en ophoping van vocht rond het hart (pericardiale aandoeningen), veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag
- Vocht in de longen
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), ontsteking van de maag (gastritis)
- Ontsteking van de lever (hepatitis), verstopping van de galwegen (cholestase)
- Huidziekte met verdikte schijven rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis), huidaandoening van het gezicht waarbij de neus en wangen abnormaal rood zijn (rosacea), 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), netelroos (jeukende uitslag met bultjes)
- Ontsteking van de spieren wat zorgt voor pijn of stijfheid (polymyalgie reumatica)

Zelden (kunnen optreden bij 1 op de 1000 mensen)

- Een tijdelijke en omkeerbare, niet-infectieuze ontsteking van de beschermende membranen (vliesen) die om de hersenen en het ruggenmerg zitten (aseptische meningitis)
- Een ziekte die ontsteking of vergroting van een lymfeklier veroorzaakt (lymfadenitis/ziekte van Kikuchi)
- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose), verminderde werking van de bijnierschildklier
- 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 (myasthen syndroom), ontsteking van de hersenen
- Ontstekingsziekte van de bloedvaten
- Zweren in de dunne darm

- Ernstig loslaten van de huid met mogelijk dodelijke afloop (toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnson-syndroom)
- Ziekte waarbij het afweersysteem de klieren aanvalt die vocht, zoals tranen en speeksel, aanmaken voor het lichaam (Sjögrens syndroom), pijnlijke spieren, gevoelige spieren of zwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, spierspasmen (rabdomyolyse)
- Ontsteking van de nieren, blaasontsteking. Verschijnselen en klachten kunnen zijn: vaak plassen en/of pijn tijdens het plassen, aandrang om te plassen, bloed in uw plas, pijn of druk in de onderbuik

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met een onbekende frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):

- Een aandoening waarbij het afweersysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, wat diverse klachten kan veroorzaken (genaamd hemofagocyttaire lymfocytose)
- Afstoting van een solide orgaantransplantaat
- 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 (tumorlyssyndroom)
- Een ontstekingsziekte (waarschijnlijk auto-immuun van aard) die de ogen, huid en de membranen in de oren, hersenen en ruggenmerg aantast (Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom)
- Pijn, gevoelloosheid, een tintelend gevoel of zwakte in de armen of benen; blaas- of darmproblemen, waaronder vaker moeten plassen, moeite met het ophouden van uw plas (incontinentie), moeite met plassen en verstopping (constipatie) (myelitis/myelitis transversa)
- Veranderingen die overal op de huid en/of rond de geslachtsdelen kunnen ontstaan en zorgen voor uitdrogen van de huid, dunner worden van de huid, jeuk en pijn (lichen sclerosus en andere lichen-aandoeningen)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld **met OPDIVO in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker** (de frequentie en ernst van de bijwerkingen kunnen verschillen per combinatie van geneesmiddelen tegen kanker):

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

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Een afname van het aantal rode bloedcellen (die zuurstof vervoeren), witte bloedcellen (die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties) of bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- Te traag werkende schildklier (wat kan leiden tot vermoeidheid of toename in lichaamsgewicht), te snel werkende schildklier (wat kan leiden tot een versnelde hartslag, zweten en gewichtsverlies)
- Verminderde eetlust, gewichtsverlies, lager gehalte aan albumine in het bloed, hoge suikerspiegels (hyperglykemie) of lage suikerspiegels (hypoglykemie) in het bloed
- Ontsteking van de zenuwen (wat kan leiden tot voor gevoelloosheid, zwakte, een tintelend gevoel of brandende pijn in de armen en benen) hoofdpijn, duizeligheid, veranderde smaak
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ademnood (dyspneu), hoesten, veranderd stemgeluid bij praten (dysfonie)
- Diarree (waterige, losse of zachte ontlasting), verstopping (constipatie), braken, misselijkheid, buikpijn, zweren en koortsblaasjes in de mond (stomatitis), indigestie (dyspepsie)
- Huiduitslag, soms met blaren, jeuk, pijn aan de handen of voetzolen: uitslag of roodheid van de huid, tintelend gevoel en gevoeligheid dat zich kan uitbreiden tot symmetrisch verdeelde roodheid, zwelling en pijn voornamelijk aan de handpalm en de voetzool (palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom)
- Pijn in de gewrichten (artralgie), pijn in de spieren en botten (skeletspierstelselpijn), spierspasmen
- Eiwit in de urine (waargenomen in test)
- Zich moe of zwak voelen, koorts, uw lichaam houdt te veel vocht vast (oedeem)

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

- Ernstige longinfectie (pneumonie), bronchitis, ontsteking van het oog (conjunctivitis)
- Toename in sommige witte bloedcellen, afname in aantal neutrofielen met koorts
- 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 (hypopituïtarisme) of ontsteking (hypofysitis) van de hypofyse, die zich aan de basis van de hersenen bevindt, zwelling van de schildklier, diabetes
- Dehydratie, lager gehalte fosfatase in het bloed
- Gevoelloosheid, gevoel van zwakte en tinteling (paresthesie)
- Een aanhoudend geluid horen zonder dat er een geluid is (tinnitus)
- Wazig zien, droge ogen
- Snelle hartslag, afwijkend hartritme, ontstekingsziekte van de bloedvaten
- Vorming van een bloedstolsel in een bloedvat (trombose)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, wat zich kenmerkt door hoesten en moeite met ademen), vocht rond de longen, bloedpropjes, bloedneus
- Ontsteking van de darmen (colitis), ontsteking van de pancreas (pancreatitis), droge mond, ontsteking van de maag (gastritis), pijn in de mond, aambeien
- Ontsteking van de lever
- Plekken met veranderde huidskleur (waaronder vitiligo), roodheid van de huid, ongewoon haarverlies of dunner wordend haar, veranderingen in haarkleur, netelroos (jeukende huiduitslag), verkleuring of abnormaal donker worden van de huid (hyperpigmentatie van de huid), droge huid
- Ontsteking van de gewrichten (arthritis), spierzwakte, pijnlijke spieren
- Nierfalen (waaronder plotseling verlies van nierfunctie)
- Pijn, pijn op de borst, koude rillingen
- Zich ziek of niet lekker voelen (malaise)

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

- Zuur in het bloed veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose)
- Verhoogde zuurspiegels in het bloed
- 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); klapvoet (voetheffersparese); ontsteking van de zenuwen veroorzaakt doordat het lichaam zichzelf aanvalt, wat leidt tot gevoelloosheid, zwakte, tintelende of brandende pijn (auto-immuun-neuropathie), spierzwakte en vermoeidheid zonder atrofie (myasthenia gravis of syndroom)
- Ontsteking van de hersenen
- Ontsteking van het oog (wat kan leiden tot pijn en roodheid)
- Veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, langzaam hartritme, ontsteking van de hartspier
- Darmperforatie, ontsteking van de twaalfvingerige darm, branderig of pijnlijk gevoel in de tong (glossodynie)
- Ernstig en mogelijk levensbedreigend loslaten van de huid (Stevens-Johnson-syndroom), huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis), ernstige huidaanroening die rode, vaak jeukende plekkjes veroorzaakt die lijken op mazelen, en die start op de ledematen en soms in het gezicht en op de rest van het lichaam (erythema multiforme)
- Gevoelige spieren of spierzwakte, niet veroorzaakt door inspanning (myopathie), ontsteking van de spieren (myositis), stijfheid van spieren en gewrichten, ontsteking van de spieren die leidt tot pijn of stijfheid (polymyalgia rheumatica), botbeschadiging in de kaak, ongewone ruimte tussen twee lichaamsdelen zoals een orgaan of bloedvat en een andere structuur (fistel)
- Ontsteking van de nieren, blaasontsteking. Tekenen en klachten kunnen zijn: vaak plassen en/of pijnlijke urinelozing, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik

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

- Een tijdelijke en omkeerbare, niet-infectieuze ontsteking van de beschermende vliezen die om de hersenen en het ruggenmerg zitten (aseptische meningitis)
- Chronische ziektes die gepaard gaat met een stijging van ontstekingscellen in verschillende organen en weefsels, meestal in de longen (sarcoïdose)
- Verminderde functie van de bijschildklier
- Een groep van metabole complicaties die optreden na de kankerbehandeling, gekenmerkt door hoge niveaus van kalium en fosfaat in het bloed en een laag calciumniveau (tumorlyssyndroom)
- Een ontstekingsziekte (waarschijnlijk auto-immuun van aard) die de ogen, huid en de membranen in de oren, hersenen en ruggenmerg aantast (Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom)
- Ontsteking van de zenuwen
- Pijn, gevoelloosheid, een tintelend gevoel of zwakte in de armen of benen; blaas- of darmproblemen, waaronder vaker moeten plassen, moeite met het ophouden van uw plas (incontinentie), moeite met plassen en verstopping (constipatie) (myelitis/myelitis transversa)
- Ernstig en mogelijk fataal loslaten van de huid (toxische epidermale necrolyse), veranderingen die overal op de huid en/of rond de geslachtsdelen kunnen ontstaan en die kunnen zorgen voor uitdrogen van de huid, dunner worden van de huid, jeuk en pijn (lichen sclerosus en andere lichen-aandoeningen)
- Chronische ziekte van de gewrichten (spondylartropathie); ziekte waarbij het afweersysteem de klieren aanvalt die vocht voor het lichaam aanmaken, zoals tranen en speeksel (syndroom van Sjögren), spierspasmen (rabdomyolyse)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met een onbekende frequentie (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Een aandoening waarbij het afweersysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse klachten kan veroorzaken (genaamd hemofagocyttaire lymfocytose)
- Afstoting van een solide orgaantransplantaat
- Ontsteking van het vlies om het hart en ophoping van vocht rond het hart (pericardiale aandoeningen)

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

Veranderingen in testresultaten

OPDIVO alleen of in combinatie kan verandering veroorzaken in de resultaten van tests die door uw arts worden uitgevoerd. Dit kan zijn:

- Abnormale leverfunctietests (toename in de hoeveelheid van de leverenzymen aspartaataminotransferase, alanineaminotransferase, gammaglutamyltransferase of alkalische fosfatase in uw bloed, hogere bloedspiegels van het afvalproduct bilirubine)
- Abnormale nierfunctietests (toename in de hoeveelheid creatinine in uw bloed)
- 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
- Stijging in de hoeveelheid schildklierstimulerend hormoon
- Stijging in triglyceridespiegels in het bloed
- Stijging in cholesterolspiegels in het bloed

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 bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u 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), 120 mg (in 12 ml) of 240 mg (in 24 ml) nivolumab.

- De andere hulpstoffen in dit middel zijn: natriumcitraatdihydraat, natriumchloride (zie rubriek 2 “OPDIVO bevat natrium”), mannitol (E421), pentetinezuur, polysorbaat 80 (E433), 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, 1 flacon van 12 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

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ierland

Fabrikant

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Ierland

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 asepsis.

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 volwassenen is 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht, afhankelijk van de indicatie.

Melanoom (gevorderd, of adjuvante behandeling) bij adolescenten. De voorgeschreven dosis voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg is 240 mg of 480 mg. Voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van minder dan 50 kg wordt de voorgeschreven dosis in mg/kg gegeven. 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).

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 (zie hierboven).

Nivolumab in combinatie met ipilimumab voor maligne pleuraal mesothelioom

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab bij gevorderde slokdarmkanker

De voorgeschreven dosis voor de patiënt kan gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht (3 mg/kg) of is 360 mg, ongeacht het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie bij reseceerbare niet-kleincellige longkanker

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie bij gevorderde slokdarmkanker

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 240 mg of 480 mg, ongeacht het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met chemotherapie bij adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg of 240 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 360 mg ongeacht lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met cabozantinib

De voorgeschreven dosis voor de patiënt is 240 mg of 480 mg ongeacht lichaamsgewicht.

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
 - het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml. Voor patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg, 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 oplossing. 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 naar 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 en de indicatie.**

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 chemische en fysische stabiliteit bij gebruik vanaf het moment van bereiding zijn als volgt aangetoond (tijden zijn inclusief de periode van toediening):

Bereiding van de infusie	Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik	
	Bewaren bij 2°C tot 8°C beschermd tegen licht	Bewaren bij kamertemperatuur (≤ 25°C) en kamerlicht
Onverdund of verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	30 dagen	24 uur (van in totaal 30 dagen bewaren)
Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie	7 dagen	8 uur (van in totaal 7 dagen bewaren)

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing, ongeacht het verdunningsmiddel, onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaliter niet langer dan 7 dagen bij 2°C tot 8°C of 8 uur (van in totaal 7 dagen bewaren) bij kamertemperatuur (≤ 25°C). Tijdens de bereiding van de infusie dient aseptisch te worden gewerkt (zie rubriek 6.6).

Verwijderen

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