

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.

Iedere injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 0,94 mg polysorbaat 80.

Iedere injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 2,14 mg polysorbaat 80.

Iedere injectieflacon van 12 ml concentraat bevat 2,6 mg polysorbaat 80.

Iedere injectieflacon van 24 ml concentraat bevat 5,0 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat 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 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).

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).

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

OPDIVO is in combinatie met platina bevattende 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).

OPDIVO is in combinatie met platina bevattende chemotherapie als neoadjuvante behandeling, gevolgd door OPDIVO als monotherapie als adjuvante behandeling, geïndiceerd voor de 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).

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina bevattende 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.

Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)

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

Niercelcarcinoom (RCC, renal-cell carcinoma)

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).

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

Klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL, classical Hodgkin lymphoma)

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

OPDIVO is in combinatie met brentuximab vedotin geïndiceerd voor de behandeling van kinderen van 5 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen tot en met 30 jaar met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom na één eerdere behandellijn (zie rubriek 5.1).

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 platina bevattende therapie (zie rubriek 5.1).

Urotheelcarcinoom (UC)

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).

OPDIVO is in combinatie met cisplatine en gemcitabine geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom.

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

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 mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom in de volgende omstandigheden:

- eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd colorectaalcarcinoom;
- behandeling van gemetastaseerd 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 platina bevattende 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 platina bevattende 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 platina bevattende 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 .

Hepatocellulair carcinoom (HCC)

OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gevorderd hepatocellulair carcinoom.

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 patiëntselectie voor de behandeling met OPDIVO op basis van tumor-PD-L1-expressie worden beoordeeld met een CE-gemarkeerde *in vitro* IVD medisch hulpmiddeltest. Wanneer geen CE-gemarkeerde IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Testen op MSI/MMR

Als dit gespecificeerd wordt in de indicatie, dan moet de patiëntselectie voor de behandeling met OPDIVO op basis van MSI-H/dMMR-tumorstatus worden beoordeeld met CE-gemarkeerde IVD met het overeenkomende beoogde doel. Wanneer geen CE-gemarkeerde IVD beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (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.

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

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

Tabel 2: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab gevolgd door nivolumab als monotherapie bij melanoom (zie rubriek 5.1 en 5.2)

	Combinatiefase gedurende 4 toedieningscycli	Monotherapiefase
Nivolumab	Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder: (ongeacht het gewicht) 1 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	<p>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</p> <p>De eerste dosis moet worden toegediend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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</p> <p>De eerste dosis moet worden toegediend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Ipilimumab	Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (ongeacht het gewicht): 3 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	-

Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)

Tabel 3: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij MPM

	Combinatiebehandeling*
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten
Ipilimumab	1 mg/kg iedere 6 weken gedurende 30 minuten

*De behandeling wordt tot 24 maanden voortgezet bij patiënten zonder ziekteprogressie.

Niercelcarcinoom (RCC)

Tabel 4: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab gevolgd door nivolumab als monotherapie bij RCC

	Combinatiefase, gedurende 4 toedieningscycli	Monotherapiefase
Nivolumab	3 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten De eerste dosis moet worden toegediend: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Ipilimumab	1 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	-

dMMR- of MSI-H-colorectaalcarcinoom (CRC)

Tabel 5: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab gevolgd door nivolumab als monotherapie voor dMMR of MSI-H CRC

		Combinatiefase, gedurende maximaal 4 toedieningscycli	Monotherapiefase
Nivolumab	Eerstelijnsbehandeling	240 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten De eerste dosis moet 3 weken na de laatste dosis van de combinatie nivolumab en ipilimumab worden toegediend. 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.
	Behandeling na eerdere fluoropyrimidine bevattende combinatiechemotherapie	3 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten De eerste dosis nivolumab moet 3 weken na de laatste dosis van de combinatie nivolumab en ipilimumab worden toegediend.
Ipilimumab		1 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	-

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC)

Tabel 6: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij OSCC

	Combinatiebehandeling*
Nivolumab	3 mg/kg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten
Ipilimumab	1 mg/kg iedere 6 weken gedurende 30 minuten

*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.

Hepatocellulair carcinoom (HCC)

Tabel 7: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab gevolgd door nivolumab als monotherapie bij HCC (zie rubriek 5.1 en 5.2)

	Combinatiefase, gedurende maximaal 4 toedieningscycli	Monotherapiefase*
Nivolumab	1 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten De eerste dosis moet 3 weken na de laatste dosis van de combinatie nivolumab en ipilimumab worden toegediend.
Ipilimumab	3 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	-

*Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden.

OPDIVO in combinatie met cabozantinib

Niercelcarcinoom (RCC)

Tabel 8: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met orale toediening van cabozantinib bij RCC

	Combinatiebehandeling*
Nivolumab	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 60 minuten
Cabozantinib	40 mg eenmaal daags, oraal

*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.

OPDIVO in combinatie met ipilimumab en chemotherapie

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Tabel 9: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met ipilimumab en platina bevattende chemotherapie gevolgd door nivolumab in combinatie met ipilimumab bij NSCLC

	Combinatiefase voor 2 cycli platina bevattende chemotherapie	Combinatiefase van nivolumab plus ipilimumab*
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten
Ipilimumab	1 mg/kg iedere 6 weken gedurende 30 minuten	1 mg/kg iedere 6 weken gedurende 30 minuten
Platina bevattende chemotherapie	iedere 3 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 NSCLC

Tabel 10: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor neoadjuvante behandeling van NSCLC (zie rubriek 5.1)

	Combinatiebehandeling voor 3 cycli
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten
Platina bevattende chemotherapie	iedere 3 weken

Neoadjuvante en adjuvante behandeling van NSCLC

Tabel 11: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie voor neoadjuvante behandeling gevolgd door nivolumab als monotherapie voor adjuvante behandeling van NSCLC

	Combinatiefase Neoadjuvante fase gedurende 4 cycli	Monotherapiefase* Adjuvante fase
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten
Platina bevattende chemotherapie	iedere 3 weken	-

*Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie of terugkeer van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 13 cycli (zie rubriek 5.1).

Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC)

Tabel 12: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met fluoropyrimidine en platina bevattende chemotherapie voor OSCC (zie rubriek 5.1)*

	Combinatiebehandeling
Nivolumab	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten
Fluoropyrimidine en platina bevattende chemotherapie	ledere 4 weken

*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.

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

Tabel 13: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met fluoropyrimidine en platina bevattende chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus (zie rubriek 5.1)*

	Combinatiebehandeling
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten, of 240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten
Fluoropyrimidine en platina bevattende chemotherapie	ledere 2 weken of iedere 3 weken, afhankelijk van het behandelregime

*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.

Urotheelcarcinoom (UC)

Tabel 14: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine gevolgd door nivolumab als monotherapie bij UC (zie rubriek 5.1)

	Combinatiefase, tot 6 cycli	Monotherapiefase*
Nivolumab	360 mg iedere 3 weken gedurende 30 minuten	240 mg iedere 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg iedere 4 weken gedurende 30 minuten
Cisplatine en gemcitabine	ledere 3 weken	-

*Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden na de eerste dosis, afhankelijk van wat als eerste optreedt.

OPDIVO in combinatie met brentuximab vedotin

Klassiek Hodgkin-lymfoom

Tabel 15: Aanbevolen doses en infusietijden voor intraveneuze toediening van nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin bij cHL

	Combinatiebehandeling*
Nivolumab	3 mg/kg iedere 3 weken gedurende 30 minuten Uitsluitend in cyclus 1 moet nivolumab worden toegediend op dag 8 van de cyclus. In cyclus 2-6 moet nivolumab 30 minuten na afloop van de toediening van brentuximab vedotin worden toegediend, op dezelfde dag.
Brentuximab vedotin	1,8 mg/kg tot een maximum van 180 mg, iedere 3 weken gedurende 30 minuten

*Behandeling is gebaseerd op risico en aangepast aan de respons. Zie rubriek 5.1 voor informatie over risicostratificatie. Bij patiënten moet na iedere 2 cycli een tumorbeoordeling plaatsvinden en de behandeling moet worden stopgezet in het geval van progressieve ziekte op enig punt van de beoordeling:

- laag risico op recidief: maximaal 6 cycli van de combinatie en verdergaan met consolidatiebehandeling als complete respons wordt bereikt.
- standaard risico op recidief: maximaal 4 cycli van de combinatie en verdergaan met consolidatiebehandeling als complete respons wordt bereikt.

In het geval van suboptimale respons na 4 cycli van de combinatiebehandeling dienen patiënten intensiveringsbehandeling te krijgen, voordat wordt verdergegaan met consolidatiebehandeling wanneer complete respons is bereikt (zie rubriek 5.1).

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).

Er zijn atypische responsen (bijv. een initiële transiënte 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 16. 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 16: 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 • OPDIVO monotherapie	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is

	Graad 3 of 4 myocarditis	Behandeling definitief staken
Andere immuunrelateerde bijwerkingen	Graad 3 (voor het eerst opgetreden)	Onderbreek dosis/doses
	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 of nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten die eerder immuunrelateerde 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 patiëntenkaart 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 ofwel 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 16 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden worden overwogen.

Speciale patiëntengroepen

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 of matige leverfunctiestoornis niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie. OPDIVO moet zeer zorgvuldig worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 3 × ULN en aanwezigheid van ASAT).

Pediatrie 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 en pediatrie patiënten van 5 jaar en ouder met cHL. De momenteel beschikbare gegevens over OPDIVO als monotherapie, in combinatie met ipilimumab of in combinatie met brentuximab vedotin zijn beschreven in rubriek 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2.

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, 4 en 5). De infusie moet via een steriel, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding met een poriëgrootte 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 geïnfundeed 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. Bij gebruik in combinatie met brentuximab vedotin moet brentuximab vedotin in cyclus 1 worden gegeven op dag 1 en OPDIVO op dag 8. In cyclus 2-6 moet OPDIVO ten minste 30 minuten na afloop van de infusie met brentuximab vedotin op dezelfde dag worden gegeven. 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 goed gevalideerde en robuuste methodologie.

Beoordelen van de MSI/MMR-status

Bij het beoordelen van de MSI-H en dMMR-status van de tumor is het belangrijk dat dat gebeurt op basis van een goed gevalideerde en robuuste methodologie.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Wanneer nivolumab in combinatie wordt gebruikt, 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 of in combinatie met brentuximab vedotin, 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 corticosteroiden 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.

Bij patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte suggereren gegevens uit observationele studies dat het risico op immuunmedieerde bijwerkingen na behandeling met immuun-'checkpoint'-remmers verhoogd kan zijn in vergelijking met het risico bij patiënten zonder reeds bestaande auto-immuunziekte. Bovendien kwamen opflakkingen van de onderliggende auto-immuunziekte vaak voor, maar de meerderheid was licht en beheersbaar.

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.

Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet permanent worden gestaakt in geval van iedere ernstige immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Immuungerelateerde pneumonitis

Ernstige pneumonitis of interstiële 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 corticosteroiden 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 corticosteroïd 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 corticosteroïd 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 corticosteroiden 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. Aanhoudende verhogingen van deze laboratoriumwaarden dienen te worden behandeld met corticosteroiden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. 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 corticosteroiden 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 bijnierschorsinsufficiëntie), 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. Corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten dienen ook te worden overwogen als er een verdenking is van acute ontsteking van de schildklier. Na verbetering kan, indien nodig, nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Het controleren van de schildklierfunctie moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt. De behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van levensbedreigende hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

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

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

Zeldzame gevallen van SJS en TEN zijn gemeld, waarvan sommige met fatale afloop. Als 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).

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van nivolumab wordt overwogen bij patiënten die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking van de huid bij eerdere behandeling met andere immuunstimulerende anti-kankermiddelen hadden.

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, demyelinisatie, auto-immuunneuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens), Guillain-Barré-syndroom, myasthenia gravis, myastheen syndroom, aseptische meningitis, encefalitis, gastritis, sarcoïdose, duodenitis, myositis, myocarditis, rabdomyolyse en myelitis. Er zijn na het in de handel brengen gevallen gemeld van Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom en hypoparathyreoïdie en niet-infectieuze cystitis (zie rubriek 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 corticosteroïden te worden toegediend. Na verbetering mag nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet permanent worden gestaakt in geval van iedere ernstige immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Gevalen van myotoxiciteit (myositis, myocarditis en rabdomyolyse) 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 cardiopulmonale 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 lymfocytose (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

Infuusreacties, waaronder ernstige infuusreacties zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab of andere therapeutische middelen (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige of levensbedreigende infuusreacties, moet de infusie met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab of andere therapeutische middelen worden gestaakt en geschikte medische behandeling worden gestart. Patiënten met een lichte of matige infuusreactie kunnen nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab of andere therapeutische middelen 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 werden 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 rubriek 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 moeten worden genomen (zie rubriek 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 rubriek 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 immunosuppressie 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 rubriek 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 afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

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 klinische registratiestudie 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.

Neoadjuvante en adjuvante behandeling van niet-kleincellige longkanker

Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 , perifere neuropathie van graad 2 of hoger, 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, die EGFR-mutaties of bekende ALK-translocaties hadden, of die hersenmetastase hadden, werden uitgesloten van deelname aan de klinische registratiestudie naar neoadjuvante en adjuvante behandeling van NSCLC (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 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 geresceerd

of behandeld met stereotactische radiotherapie en geen evolutie binnen 3 maanden vóór inclusie in de studie) werden uitgesloten van deelname aan de klinische registratiestudie 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 rubriek 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

Nivolumab als monotherapie

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.

Nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin

Patiënten met actieve auto-immuunziekte, met nodulair lymfocyt-predominant Hodgkin-lymfoom, en die eerder waren blootgesteld aan anti-PD1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- of anti-CTLA-4-antilichamen, of andere antilichamen of geneesmiddelen die zich specifiek richten op T-cel-costimulatie of checkpointroutes, werden uitgesloten van deelname aan de klinische studie met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin voor de behandeling van cHL (zie rubriek 5.1).

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 leptomeningeale metastasen, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarbij systemische immunosuppressie nodig is, of nasofarynx- of speekselklierkanker als de primaire tumorlocaties werden uitgesloten van het klinische onderzoek naar SCCHN (zie rubriek 4.5 en 5.1). Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn, dient nivolumab met voorzichtigheid te worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige individuele afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op 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 hoofd- en halskanker, werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vergeleken met docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens waren ECOG-performance-status, snel progressieve ziekte na eerdere platina bevattende behandeling en hoge tumorlast.

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 aanwezig 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 gelijktijdige 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 rubriek 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 rubriek 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).

Hepatocellulair carcinoom

Patiënten met een ECOG-performance score ≥ 2 bij *baseline*, een eerdere levertransplantatie, Child-Pugh C-leverziekte, een voorgeschiedenis van gelijktijdige hersenmetastasen, een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie (in de 12 maanden voor de randomisatie), klinisch significante ascites, een hiv-infectie of een actieve co-infectie met het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) of HBV en het hepatitis D-virus (HDV), een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor systemische immunosuppressie nodig is, werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar HCC (zie rubriek 4.5 en 5.1). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over HCC-patiënten met Child-Pugh B. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met ipilimumab gevolgd door nivolumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na een zorgvuldige afweging op individuele basis van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel.

Bij HCC werd een hoger aantal overlijdens binnen 6 maanden waargenomen bij nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken met lenvatinib of sorafenib. Een hoger risico op overlijden kan gepaard gaan met slechtere prognostische kenmerken. Artsen moeten dit risico in overweging nemen alvorens een behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab te starten bij patiënten met slechte prognostische kenmerken.

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. Inname van natrium kan variëren als natriumchloride wordt gebruikt voor de verdunningsstappen.

OPDIVO bevat polysorbaat 80 (E433)

Dit geneesmiddel bevat 0,94 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 4 ml; 2,14 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 10 ml; 2,6 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 12 ml; en 5,0 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 24 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Patiëntenkaart

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 patiëntenkaart 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 corticosteroïden en andere immunosuppressiva bij aanvang, voor het starten met nivolumab, moet worden vermeden in verband met mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek. Systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva kunnen echter wel gebruikt worden na het starten met nivolumab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen. Voorlopige resultaten laten zien dat systemische immunosuppressie na starten met de behandeling met nivolumab de respons op nivolumab niet lijkt uit te sluiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van nivolumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is 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 of andere therapeutische middelen 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 = 4.646) met een minimale follow-up tussen 2,3 en 28 maanden waren de meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) vermoeidheid (44%), skeletspierstelselpijn (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 = 4.646), zijn weergegeven in tabel 17. 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 met de beschikbare post-marketinggegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Tabel 17: Bijwerkingen bij nivolumab als monotherapie

Nivolumab monotherapie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	bovensteluchtweginfectie
Vaak	pneumonie ^a , bronchitis
Zelden	aseptische meningitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zelden	histiocyttaire 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	hemofagocyttaire lymfohistiocytose
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, thyroiditis
Soms	bijnierinsufficiëntie ^l , 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	tumorlyssyndroom ^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} , optische neuritis
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	dyspneu ^a , hoesten
Vaak	pneumonitis ^a , pleurale effusie
Soms	longinfiltratie
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie
Vaak	colitis ^a , stomatitis, droge mond
Soms	pancreatitis, gastritis
Zelden	duodenumulcus, pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie
Lever- en galaandoeningen	
Soms	hepatitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash ^c , pruritus
Vaak	vitaligo, droge huid, erytheem, 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 bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn ^e , 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-interstiële nefritis, niet-infectieuze cystitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, pyrexie
Vaak	pijn, pijn op de borst, oedeem ^l
Onderzoeken^b	
Zeer vaak	verhoogde ASAT, hyponatriëmie, hypoalbuminemie, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde creatine, verhoogde ALAT, verhoogde lipase, hyperkaliëmie, verhoogde amylase, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypercalciëmie
Vaak	verhoogd totaal bilirubine, hypernatriëmie, hypermagnesiëmie

Frequenties van bijwerkingen zoals weergegeven in tabel 17 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, erythematuze uitslag, pruritische uitslag, folliculaire uitslag, maculeuze uitslag, morbilliforme uitslag, papuleuze uitslag, pustulaire uitslag, vesiculaire uitslag, exfoliatieve uitslag, dermatitis, dermatitis acneiform, 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 Skeletspierstelselpijn is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselontgemak, 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 = 2.626) met minimale follow-up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (47%), diarree (35%), rash (37%), misselijkheid (27%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (26%), pyrexie (23%), verminderde eetlust (22%), hoesten (21%), buikpijn (18%), braken (18%), constipatie (18%), artralgie (18%), dyspneu (17%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (15%), bovensteluchtweginfectie (13%), oedeem (13%) en duizeligheid (10%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 66% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 1,0% van de fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor melanoom, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van ≥ 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 voor NSCLC, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van ≥ 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 verschillende tumortypes (n = 1.800), met een minimale follow-up van 7,4 tot 23,6 maanden, of na 3 cycli van behandeling voor reseceerbare NSCLC, waren de vaakst gemelde bijwerkingen (≥ 10%) misselijkheid (48%), vermoeidheid (40%), perifere neuropathie (33%), verminderde eetlust (31%), constipatie (31%), diarree (28%), braken (24%), rash (19%), buikpijn (18%), stomatitis (18%), skeletspierstelselpijn (18%), pyrexie (16%), hoesten (13%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (12%) en pruritus (11%). De incidentie van graad 3-5 bijwerkingen was 69% 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 6,14 maanden (95%-BI: 5,78, 6,60) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie. 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%), skeletspierstelselpijn (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%), artralgie (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.

Nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin

In de dataset van nivolumab 3 mg/kg iedere 3 weken in combinatie met brentuximab vedotin 1,8 mg/kg iedere 3 weken bij alle behandelde patiënten met recidiverend of refractair cHL (n = 72), met een minimale follow-up van 40,7 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) misselijkheid (50,0%), rash (29,2%), pyrexie (26,4%), hoofdpijn (25,0%), diarree (25,0%), skeletspierstelselpijn (25,0%), buikpijn (22,2%), overgevoeligheid (20,8%), infusiegerelateerde reactie (18,1%), braken (18,1%), vermoeidheid (18,1%), verhoogde transaminasen (13,9%) en constipatie (11,1%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 36,1%. Er zijn geen fatale geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gemeld.

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 = 2.626), nivolumab in combinatie met chemotherapie (n = 1.800) en nivolumab in combinatie met cabozantinib (n = 320), zijn weergegeven in tabel 18. 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 18: 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,j} , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b	neutropenie ^b , anemie ^{b,j} , 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 ^g		

Endocriene aandoeningen			
Zeer vaak	hypothyreoïdie		hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie
Vaak	hyperthyreoïdie, thyroïditis, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, hypopituitarisme, diabetes mellitus	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, diabetes mellitus	bijnierinsufficiëntie
Soms	diabetische ketoacidose	bijnierinsufficiëntie, thyroïditis, hypopituitarisme, hypofysitis	hypofysitis, thyroïditis
Zelden	hypoparathyreoïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	verminderde eetlust, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	verminderde eetlust, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	verminderde eetlust, hypoglykemie ^b , hyperglykemie ^b , gewichtsverlies
Vaak	dehydratie, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, gewichtsverlies	hypoalbuminemie, hypofosfatemie	dehydratie
Soms	metabole acidose		
Zelden		tumorlysisyndroom	
Niet bekend	tumorlysisyndroom ^h		
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	hoofdpijn	perifere neuropathie	dysgeusie, duizeligheid, hoofdpijn
Vaak	duizeligheid, perifere neuropathie	paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn	perifere neuropathie
Soms	polyneuropathie, peroneale zenuwverlamming, auto-immuunneuropathie (waaronder parese van de nervus facialis en de nervus abducens), encefalitis, myasthenia gravis	Guillain-Barré-syndroom	auto-immuun encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, myasthen syndroom
Zelden	Guillain-Barré-syndroom, neuritis, myelitis (inclusief myelitis transversa), optische neuritis	encefalitis	
Niet bekend		myelitis (inclusief myelitis transversa), optische neuritis	
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		
Hartaandoeningen			
Vaak	tachycardie, atriumfibrilleren	tachycardie, atriumfibrilleren	atriumfibrilleren, tachycardie

Soms	myocarditis ^a , aritmie (waaronder ventriculaire aritmie) ^a , bradycardie	myocarditis	myocarditis
Niet bekend	pericardiale aandoeningen ⁱ		
Bloedvataandoeningen			
Zeer vaak			hypertensie
Vaak	hypertensie	trombose ^{a, k} , hypertensie, vasculitis	trombose ^k
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 , pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie		
Niet bekend		pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie	pancreatische exocriene insufficiëntie, coeliakie
Lever- en galaandoeningen			
Vaak	hepatitis		hepatitis
Soms		hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	rash ^c , pruritus	rash ^c , pruritus	palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, rash ^c , pruritus
Vaak	alopecia, vitiligo, urticaria, droge huid, erytheem	palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, hyperpigmentatie van de huid, alopecia, droge huid, erytheem	alopecia, droge huid, erytheem, veranderingen in haarkleur
Soms	Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, psoriasis, andere lichen-aandoeningen ^d		psoriasis, urticaria
Zelden	toxische epidermale necrolyse ^{a,e} , lichen sclerosus		
Niet bekend			lichen sclerosus, andere lichen-aandoeningen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			

Zeer vaak	skeletspierstelselpijn ^f , artralgie	skeletspierstelselpijn ^f	skeletspierstelselpijn ^f , artralgie, spierspasmen
Vaak	spierspasmen, spierzwakte, artritis	artralgie, spierzwakte	artritis
Soms	polymyalgia rheumatica, myopathie, myositis (waaronder polymyositis) ^a		myopathie, osteonecrose van de kaak, fistels
Zelden	spondyloartropathie, 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	nefritis
Zelden	niet-infectieuze cystitis		niet-infectieuze cystitis ^h
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 , verhoogde creatinine ^b , verhoogde amylase ^b , verhoogde lipase ^b , hyponatriëmie ^b , hyperkaliëmie ^b , hypokaliëmie ^b , hypercalciëmie ^b , hypocalciëmie ^b , hypomagnesiëmie ^b	hypocalciëmie ^b , verhoogde ASAT ^b , verhoogde ALAT ^b , hyponatriëmie ^b , verhoogde amylase ^b , hypomagnesiëmie ^b , verhoogde alkalische fosfatase ^b , hypokaliëmie ^b , verhoogde 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 , verhoogde creatinine ^b , verhoogde amylase ^b , verhoogde lipase ^b , hypokaliëmie ^b , hypomagnesiëmie ^b , hyponatriëmie ^b , hypocalciëmie ^b , hypercalciëmie ^b , hypofosfatemie ^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 18 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, acneiforme dermatitis, allergische dermatitis, atopische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, psoriasisiforme dermatitis, geneesmiddeleruptie, nodulaire uitslag en pemfigoïd omvat.

^d Lichen-aandoeningen is een samengevoegde term die lichen keratosis en lichen planus omvat.

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

^f Skeletspierstelselpijn is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelsel ongemak, myalgie, intercostale myalgie, nekpijn, pijn in extremiteiten en spinale pijn omvat.

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

^h Gemeld in klinische studies en in de post-marketing setting.

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

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

^k Trombose is een samengevoegde term die portale veneuze trombose, pulmonale veneuze trombose, longtrombose, aortatrombose, arteriële trombose, diepe veneuze trombose, bekkenadertrombose, vena cava trombose, veneuze trombose en veneuze trombose in de ledematen

omvat.

De bijwerkingen die gemeld zijn voor patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin (n = 72), zijn weergegeven in tabel 19. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 19: Bijwerkingen van nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	bovensteluchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	neutropenie, anemie, lymfopenie, febriële neutropenie, leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer vaak	overgevoeligheid ^a , infusiegerelateerde reactie
Endocriene aandoeningen	
Vaak	hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	verminderde eetlust, hyperglykemie, hypokaliëmie, hypernatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	perifere neuropathie, duizeligheid
Bloedvataandoeningen	
Vaak	trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	hoesten
Vaak	pneumonitis, dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie
Vaak	stomatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	rash ^b
Vaak	alopecia, pruritus, droge huid, erytheem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	skeletspierstelselpijn ^c
Nier- en urinewegaandoeningen	

Vaak	nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	pyrexie, vermoeidheid
Vaak	oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak	verhoogde transaminasen ^d
Vaak	verhoogd totaal bilirubine, verhoogde amylase, verhoogde lipase

De in tabel 19 weergegeven frequenties van bijwerkingen zijn mogelijk niet volledig toe te schrijven aan nivolumab alleen of in combinatie met brentuximab. De onderliggende ziekte of het geneesmiddel dat in combinatie werd gebruikt, kunnen hebben bijgedragen.

^a Overgevoeligheid is een samengevoegde term die anafylactische reactie omvat.

^b Rash is een samengevoegde term die maculopapulaire uitslag, erythemateuze uitslag, pruritische uitslag, papulaire uitslag, acneiforme dermatitis en allergische dermatitis omvat.

^f Skeletspierstelselpijn is een samengevoegde term die rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, myalgie, nekpijn, pijn in extremiteiten, spinale pijn, artralgie en kaakpijn omvat.

^d Verhoogde transaminasen is een samengevoegde term die verhoogde alanine-aminotransferase en verhoogde aspartaataminotransferase omvat.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nivolumab of nivolumab in combinatie met 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 20 geeft de percentages weer van patiënten met immuungerelateerde bijwerkingen die hebben geleid tot definitief staken per behandelregime. Daarnaast geeft tabel 20 voor de patiënten die een bijwerking hadden, de percentages weer van patiënten bij wie hoge doseringen corticosteroiden nodig waren (minstens 40 mg prednisonequivalenten per dag) per behandelregime. De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 20: Immuungerelateerde bijwerkingen die leidden tot definitief staken of verhoogde doses corticosteroiden 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	2,1	2,0	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
Nefritis en nierfunctiestoornis	0,3	1,1	3,1	0,6
Endocrinopathieën	0,5	2,2	0,6	1,3
Huid	0,8	1,0	0,9	2,2
Overgevoeligheid/infuusreactie	0,1	0,3	1,7	0
Immuungerelateerde bijwerking waarvoor hooggedoseerde corticosteroïden nodig waren^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	9	8
Hepatitis	21	39	7	23
Nefritis en nierfunctiestoornis	22	27	9	9
Endocrinopathieën	5	18	4,3	4,2
Huid	3,3	8	6	8
Overgevoeligheid/infuusreactie	18	18	22	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% (155/4.646). De meerderheid van deze gevallen was graad 1 of 2 in ernst, gemeld bij respectievelijk 0,9% (42/4.646) en 1,7% (77/4.646) van de patiënten. Graad 3 en 4 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 0,7% (33/4.646) en < 0,1% (1/4.646) 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, 6,0% (157/2.626). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 3,0% (78/2.626), 1,0% (27/2.626) en 0,3% (8/2.626) 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 129 patiënten (82,2%) met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 0,1+-149,3+).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte, 4,4% (80/1.800). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,2% (40/1.800), 0,9% (17/1.800) en 0,2% (3/1.800) van de patiënten. Bij 3 patiënten (0,2%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 24,6 weken (spreiding: 0,6-96,9). Herstel trad op bij 58 patiënten (72,5%) met een mediane tijd tot herstel van 10,4 weken (spreiding: 0,3+-171,4+).

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 op 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% (716/4.646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 9,9% (462/4.646) en 4,0% (186/4.646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,4% (67/4.646) van de patiënten en

< 0,1% (1/4.646) 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 26,0% (682/2.626). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 8,1% (212/2.626), 6,4% (167/2.626) en 0,2% (4/2.626) van de patiënten. Bij twee patiënten (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 1,4 maanden (spreiding: 0,0-48,9). Herstel trad op bij 618 patiënten (91%) met een mediane tijd tot herstel van 2,9 weken (spreiding: 0,1-170,0+). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor melanoom 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 22,5% (405/1.800). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 7,2% (130/1.800), 3,1% (56/1.800) en 0,3% (6/1.800) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 4,4 weken (spreiding: 0,1-93,6). Herstel trad op bij 357 patiënten (88,6%) met een mediane tijd tot herstel van 1,6 weken (spreiding: 0,1-212,3+).

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).

Immuunrelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietesten 8,0% (371/4.646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 4,3% (200/4.646) en 1,8% (82/4.646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 1,6% (74/4.646) en 0,3% (15/4.646) 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 21,2% (556/2.626). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 5,0% (132/2.626), 8,3% (218/2.626) en 1,3% (34/2.626) van de patiënten. Bij 7 patiënten (0,3%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 1,5 maand (spreiding: 0,0-36,6). Herstel trad op bij 482 patiënten (87,0%) met een mediane tijd tot herstel van 5,9 weken (spreiding: 0,1-175,9+). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor melanoom, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 30,1%, waaronder graad 2 (6,9%), graad 3 (15,8%) en graad 4 (1,8%). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor HCC, was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 34,3%, waaronder graad 2 (8,4%), graad 3 (14,2%) en graad 4 (2,7%).

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met chemotherapie was de incidentie van afwijkingen in leverfunctietests 18% (322/1.800). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 5,1% (92/1.800), 2,6% (47/1.800) en < 0,1% (1/1.800) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 7,0 weken (spreiding: 0,1-99,0). Herstel trad op bij 258 patiënten (81,1%) met een mediane tijd tot herstel van 7,4 weken (spreiding: 0,4-240,0+).

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).

Immuunrelateerde nefritis en nierfunctiestoornis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van nefritis of nierfunctiestoornis 2,6% (121/4.646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 1,5% (69/4.646) en 0,7% (32/4.646) van de patiënten. Graad 3 en 4 gevallen werden gemeld bij respectievelijk 0,4% (18/4.646) en < 0,1% (2/4.646) 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 5,4% (141/2.626). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 2,0% (52/2.626), 0,8% (21/2.626) en 0,4% (11/2.626) van de patiënten. Bij twee patiënten (< 0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 2,6 maanden (spreiding: 0,0-34,8). Herstel trad op bij 110 patiënten (78,0%) met een mediane tijd tot herstel van 5,9 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 10,9% (196/1.800). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 3,7% (66/1.800), 1,4% (25/1.800) en 0,2% (3/1.800) van de patiënten. Bij twee patiënten (0,1%) was de afloop fataal. De mediane tijd tot aanvang was 6,7 weken (spreiding: 0,1-60,7). Herstel trad op bij 133 patiënten (67,9%) met een mediane tijd tot herstel van 9,1 weken (spreiding: 0,1-226,0+).

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van nefritis, immuunmedieerde 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).

Immuunrelateerde endocrinopathieën

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie was de incidentie van schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie 13,0% (603/4.646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 of 2 in ernst en werd gemeld bij respectievelijk 6,6% (305/4.646) en 6,2% (290/4.646) van de patiënten. Graad 3 schildklierandoeningen werden gemeld bij 0,2% (8/4.646) van de patiënten. Hypofysitis (3 graad 1, 7 graad 2, 9 graad 3 en 1 graad 4), hypopituitarisme (6 graad 2 en 1 graad 3), bijniersufficiëntie (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 1 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 23,2% (608/2.626). Schildklierandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 12,7% (333/2.626) en 1,0% (27/2.626) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypofysitis (waaronder lymfocyttaire hypofysitis) trad op bij respectievelijk 1,9% (49/2.626) en 1,5% (40/2.626) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 hypopituitarisme trad op bij respectievelijk 0,6% (16/2.626) en 0,5% (13/2.626) van de patiënten. Graad 2, graad 3 en graad 4 bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, acute bijnierschorsinsufficiëntie, verlaagd corticotropine in het bloed en immuunmedieerde bijniersufficiëntie) trad op bij respectievelijk 2,7% (72/2.626), 1,6% (43/2.626) en 0,2% (4/2.626) van de patiënten. Graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1 en diabetische ketoacidose)

trad op bij respectievelijk < 0,1% (1/2.626), 0,3% (8/2.626), 0,3% (7/2.626) en 0,2% (6/2.626) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 2,1 maanden (spreiding: 0,0-28,1). Herstel trad op bij 297 patiënten (40,0%). 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 12,8% (230/1.800). Schildklierandoeningen graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 6,3% (114/1.800) en 0,1% (2/1.800) van de patiënten. Hypofysitis graad 3 trad op bij 0,1% (2/1.800) van de patiënten. Hypopituitarisme graad 2 en graad 3 trad op bij respectievelijk 0,2% (4/1.800) van de patiënten. Bijniersufficiëntie graad 2, graad 3 en graad 4 trad op bij respectievelijk 0,6% (11/1.800), 0,2% (3/1.800) en < 0,1% (1/1.800) van de patiënten. Bij één patiënt (< 0,1%) was de afloop fataal wegens bijniersufficiëntie. Diabetes mellitus, waaronder diabetes mellitus type 1 en FT1DM (fulminant type 1 diabetes mellitus) (4 graad 2, 2 graad 3 en 1 graad 4) en diabetische ketoacidose (1 graad 2 en 1 graad 4) werden gemeld. De mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 15,3 weken (spreiding: 1,1-124,3). Herstel trad op bij 101 patiënten (40,1%). Tijd tot herstel varieerde van 0,3+ tot 233,6+ weken.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was de incidentie van schildklierandoeningen 43,1% (138/320). Schildklierandoeningen 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, alle graad 2. Bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie) trad op bij 4,7% (15/320) van de patiënten. Gevallen van graad 2 en 3 bijniersufficiëntie 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% (1.396/4.646). De meerderheid van de gevallen was graad 1 in ernst en werd gemeld bij 22,8% (1.060/4.646) van de patiënten. Graad 2 en graad 3 bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 5,9% (274/4.646) en 1,3% (62/4.646) 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 46,1% (1.210/2.626). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 14,3% (375/2.626), 4,6% (120/2.626) en 0,1% (3/2.626) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 0,7 maanden (spreiding: 0,0-33,8). Herstel trad op bij 843 patiënten (70%) met een mediane tijd tot herstel van 12,1 weken (spreiding: 0,1-268,7+). Onder patiënten die werden behandeld met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor melanoom, 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 25,4% (457/1.800). Gevallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 6,2% (111/1.800) en 2,3% (42/1.800) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 6,4 weken (spreiding: 0,1-97,4). Herstel trad op bij 320 patiënten (70,2%) met een mediane tijd tot herstel van 12,1 weken (spreiding: 0,1-258,7+).

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% (188/4.646), 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 4,5% (118/2.626). Gevallen van graad 1, graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 1,9% (49/2.626), 2,4% (62/2.626), 0,2% (6/2.626) en < 0,1% (1/2.626) 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 8,2% (148/1.800). Gevallen van graad 2, graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,6% (83/1.800), 1,1% (20/1.800) en 0,2% (3/1.800) 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 waarin de behandeling werd beoordeeld van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL na ASCT 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 febril 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 deel van de patiënten bij wie een verschuiving optrad van de baseline naar een graad 3 of 4 afwijkend laboratoriumresultaat als volgt: 3,4% voor anemie (alle 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 bij wie een verslechtering optrad ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking als volgt: 4,8% voor anemie, 1,8% voor trombocytopenie, 2,2% voor leukopenie, 6,9% voor lymfopenie, 3,3% voor neutropenie, 2,7% voor verhoogde alkalische fosfatase, 9,8% voor verhoogde ASAT, 9,3% voor verhoogde ALAT, 2,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 1,8% voor verhoogde creatinine, 1,4% voor hypoalbuminemie, 7,1% voor hyperglykemie, 0,7% voor hypoglykemie, 7,8% voor verhoogd amylase, 16,3% voor verhoogd lipase, 0,8% voor hypocalciëmie, 0,2% voor hypernatriëmie, 0,8% voor hypercalciëmie, 2,0% voor hyperkaliëmie, 0,8% voor hypermagnesiëmie, 0,4% voor hypomagnesiëmie, 3,0% voor hypokaliëmie en 8,7% voor hyponatriëmie.

Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor melanoom 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: 14,7% voor anemie, 6,2% voor trombocytopenie, 11,7% voor leukopenie, 13,6% voor lymfopenie, 26,3% voor neutropenie, 2,0% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,3% voor verhoogde ASAT, 2,6% voor verhoogde ALAT, 1,9% voor verhoogd bilirubine, 1,3% voor verhoogde creatinine, 4,5% voor verhoogde amylase, 5,2% voor verhoogde lipase, 0,4% voor hypernatriëmie, 8,1% voor hyponatriëmie, 1,8% voor hyperkaliëmie, 5,1% voor hypokaliëmie, 0,7% voor hypercalciëmie, 1,8% voor hypocalciëmie, 1,5% voor hypermagnesiëmie, 2,9% voor hypomagnesiëmie, 3,7% voor hyperglykemie en 0,6% voor hypoglykemie.

Bij patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met cabozantinib was het deel van de patiënten bij wie een verslechtering optrad ten opzichte van de baseline naar een graad 3 of 4 afwijkend laboratoriumresultaat 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 3.529 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 1.407 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 7,2% 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%.

Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin en die beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-nivolumab antilichamen, was de incidentie van anti-nivolumab antilichamen bij patiënten met een laag risico op recidief en patiënten met een standaard risico op recidief respectievelijk 36% en 12,5%. Geen van de patiënten testte positief op nivolumab-neutraliserende antilichamen.

Van de patiënten die behandeld werden met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin en die beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van anti-brentuximab vedotin antilichamen, was de incidentie van anti-brentuximab vedotin antilichamen bij patiënten met een laag risico op recidief en patiënten met een standaard risico op recidief respectievelijk 95,8% en 58,5%. Alle patiënten die anti-brentuximab vedotin antilichamen ontwikkelde, testten ook positief op neutraliserende antilichamen tegen brentuximab vedotin.

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.

Pediatrische populatie

Nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab

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 vastgesteld. 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 vaakst gemelde 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. Een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4 werden gemeld bij 21 patiënten (33%).

De vaakst gemelde 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. Een of meer bijwerkingen van graad 3 tot 4 werden gemeld bij 10 patiënten (30%).

De veiligheid van nivolumab als monotherapie (3 mg/kg iedere 2 weken) en in combinatie met ipilimumab (3 mg/kg nivolumab gevolgd door 1 mg/kg ipilimumab iedere 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab als monotherapie 3 mg/kg iedere 2 weken) werd beoordeeld bij 151 pediatrie patiënten van ≥ 6 maanden tot < 18 jaar met hooggradige primaire maligniteiten aan het centrale zenuwstelsel (CZS). Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld (zie rubriek 5.1), vergeleken met de beschikbare data uit studies bij volwassenen bij verschillende indicaties.

Nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin

De veiligheid van nivolumab (3 mg/kg iedere 3 weken) in combinatie met brentuximab vedotin (1,8 mg/kg iedere 3 weken) werd beoordeeld bij 49 pediatrie patiënten van ≥ 5 tot < 18 jaar met recidiverend of refractair cHL in klinisch onderzoek CA209744. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij ten minste 20% van de pediatrie patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin waren misselijkheid (57,1%), pyrexie (30,6%), buikpijn (26,5%), rash (24,5%), hoofdpijn (22,4%), skeletspierstelselpijn (22,4%), diarree (20,4%), braken (20,4%), vermoeidheid (20,4%), infusiegerelateerde reactie (20,4%) en overgevoeligheid (20,4%). De meerderheid van de bijwerkingen gemeld voor nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin had een ernst van graad 1 of 2. Bijwerkingen van graad 3 tot 4 werden gemeld bij 17 patiënten (34,7%).

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%). Bij patiënten met HCC was er een hoger percentage ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzetting wegens bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar of ouder (respectievelijk 67% en 35%) in vergelijking met alle patiënten die nivolumab met ipilimumab kregen (respectievelijk 53% en 27%).

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 tekenen 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) monokonaal antilichaam (HuMAb), dat zich bindt aan de geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-receptor en de interactie met PD-L1 en PD-L2 blokkeert. De PD-1-receptor is een negatieve regulator voor T-cel-activiteit, waarvan is aangetoond dat deze betrokken is bij de controle van T-cel-immunoresponsen. De liganden PD-L1 en PD-L2, die tot uiting komen in antigeen-presenterende cellen, kunnen door tumoren of andere cellen in de micro-omgeving van de tumor tot expressie worden gebracht. Hechting

van PD-1 aan deze liganden zorgt voor de remming van T-cel-proliferatie en secretie van cytokines. Nivolumab maakt T-cel-responsen mogelijk, waaronder anti-tumorresponsen, door middel van blokkering van PD-1- binding aan PD-L1- en PD-L2-liganden. In 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

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-statusscore 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 complete 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 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), 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 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). Het secundaire eindpunt 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-statusscore 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. Bij een aanvullende beschrijvende RFS-analyse (minimale follow-up van 26,9 maanden) bleef nivolumab een verbetering in RFS aantonen met een HR van 0,62 (95%-BI: 0,47; 0,80). De mediane follow-up was 34,25 maanden voor de nivolumab-arm en 33,92 maanden voor de placebo-arm. De uitkomsten waren consistent met de formele interimanalyse. De resultaten die voortkwamen uit de analyses met een minimale follow-up van 15,6 maanden zijn samengevat in tabel 21 en figuur 1.

Tabel 21: Werkzaamheidsresultaten (CA20976K)

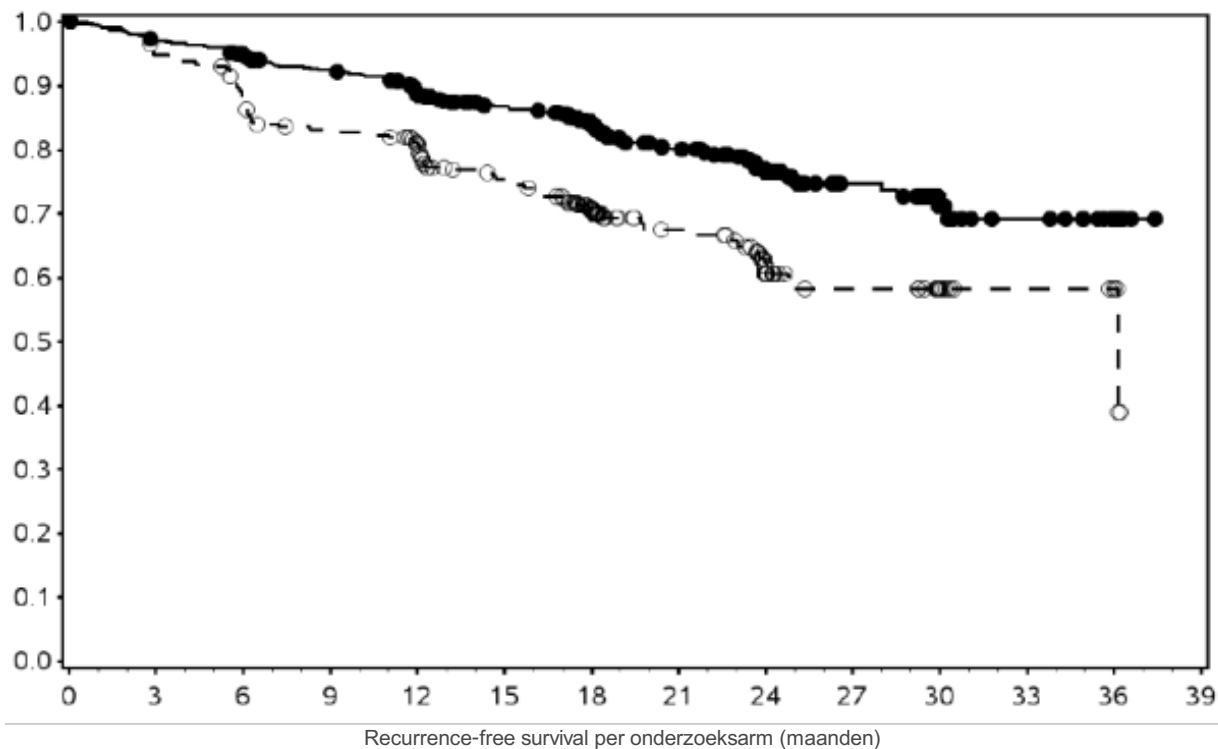
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Recurrence-free survival met een minimale follow-up van 15,6 maanden		
Recurrence-free survival		
Events	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazardratio ^a	0,53	
95%-BI	(0,40; 0,71)	
Mediaan (95%-BI) maanden	NR	36,14 (24,77; NR)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden ^b	88,8 (85,6; 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 1: 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 februari 2023, minimale follow-up van 15,6 maanden

Er waren gegevens over tumor-PD-L1-expressie beschikbaar voor 302/790 (38,2%) gerandomiseerde patiënten (respectievelijk 36,3% en 42,0% in de nivolumab- en placebo-arm), omdat de PD-L1-expressie geen stratificatiefactor voor randomisatie was. De verkennende RFS-analyses per PD-L1-expressie toonden een HR voor nivolumab vs. placebo van 0,43 (95%-BI: 0,22, 0,84) bij patiënten (N = 167) met een PD-L1-expressie ≥ 1%, 0,82 (95%-BI: 0,44; 1,54) bij patiënten (N = 135) met een PD-L1-expressie < 1% en 0,50 (95%-BI: 0,34; 0,73) bij patiënten (N = 488) met een 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-statusscore 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 geïncludeerd 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 (≥ 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-statusscore 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 ≥ 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 gelijk 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 22 en figuur 2 en 3 (gehele gerandomiseerde populatie).

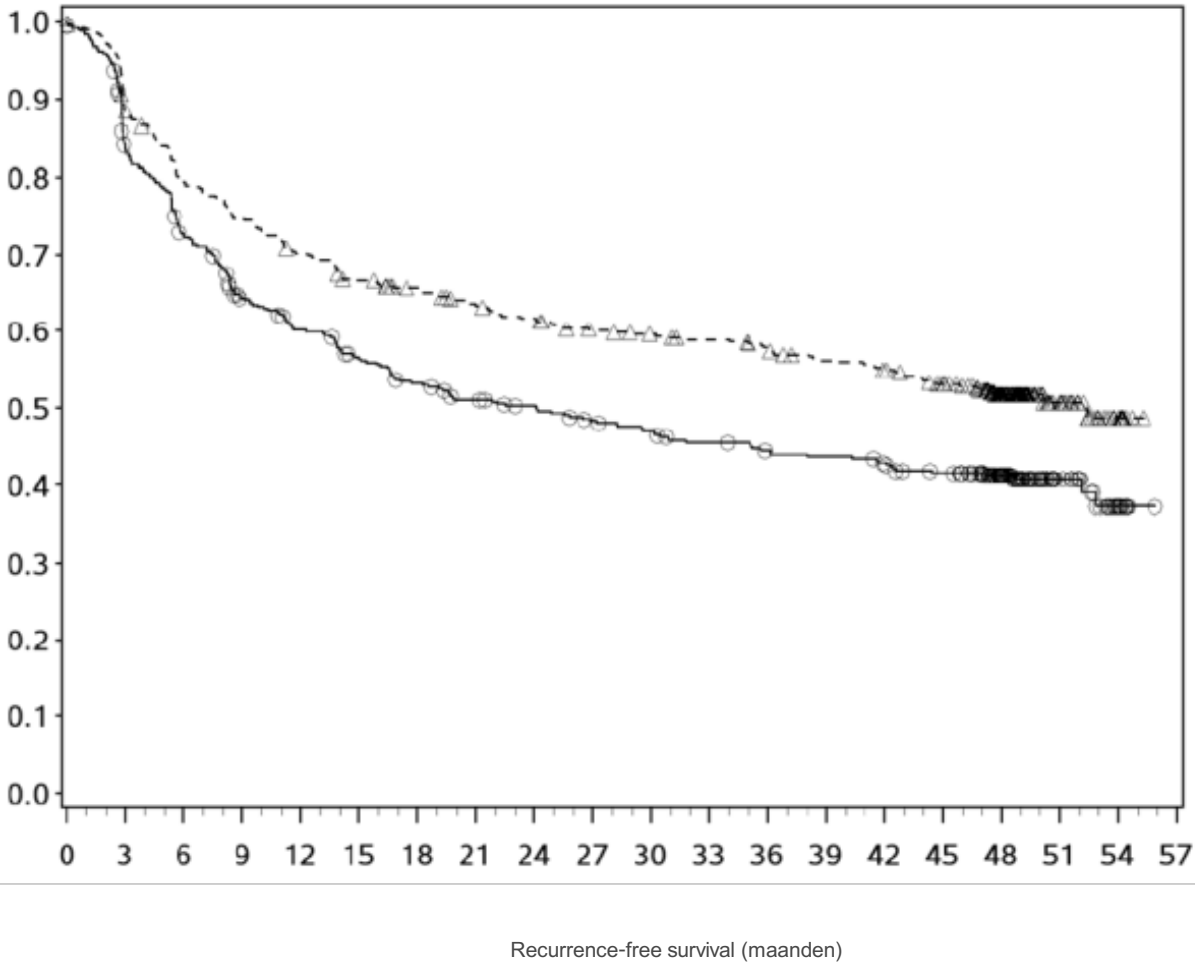
Tabel 22: Werkzaamheidsresultaten (CA209238)

	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)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Percentage (95%-BI) na 18 maanden	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Percentage (95%-BI) na 36 maanden	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Percentage (95%-BI) na 48 maanden	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
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
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Percentage (95%-BI) na 18 maanden	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Percentage (95%-BI) na 36 maanden	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)

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 2, 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 2: Recurrence-free survival (CA209238)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

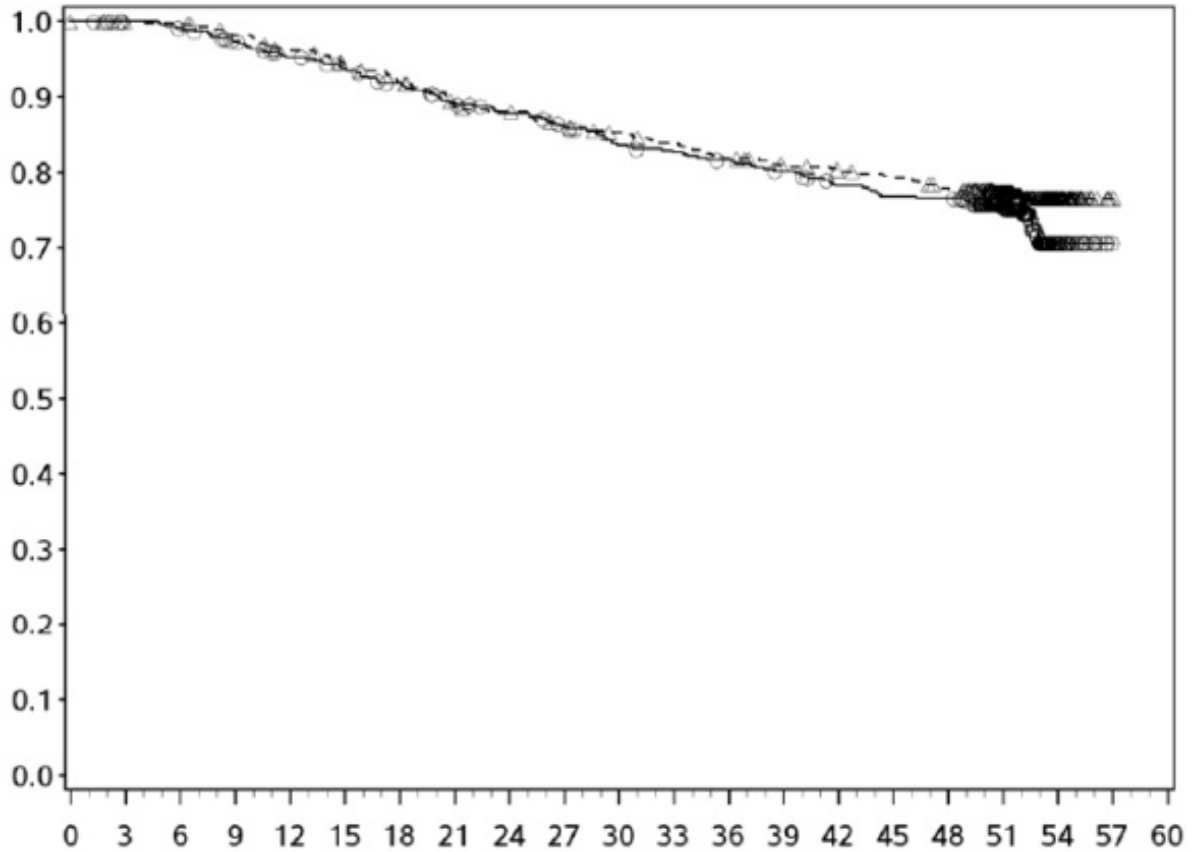
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —□— Ipilimumab

Figuur 3: Totale overleving (CA209238)



Totale overleving (maanden)

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 3, 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-data zijn beïnvloed door de effecten van effectieve daaropvolgende behandelingen tegen kanker. Van de patiënten in de nivolumab en ipilimumab armen, kreeg respectievelijk 33% en 42% een daaropvolgende behandeling. Van de patiënten in de nivolumab- en ipilimumab armen, kreeg respectievelijk 23% en 34% een daaropvolgende 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 Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 en de EQ-5D utility index en visuele analoge schaal (VAS).

Behandeling van gevorderd melanoom

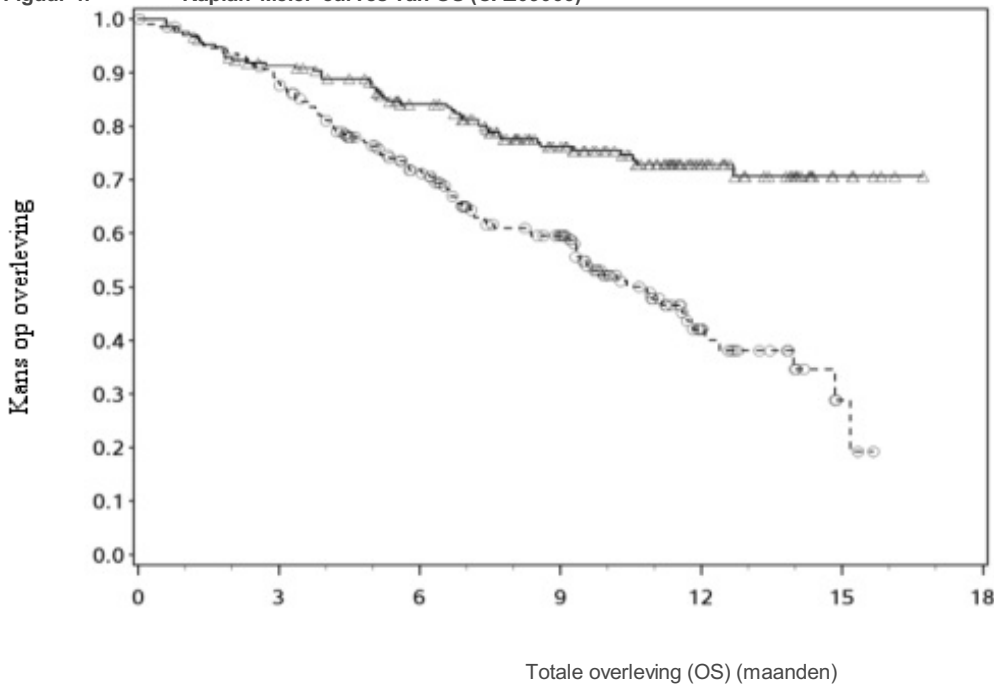
Gerandomiseerd fase 3-onderzoek vs. dacarbazine (CA209066)

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 leptomenigeale 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 1.000 mg/m² iedere 3 weken. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-status en M-stadium van de tumor (M0/M1a/M1b vs. 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, vonden 9 weken na randomisatie plaats en vervolgens in het eerste jaar iedere 6 weken en daarna iedere 12 weken. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid 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 slijmvlies melanoom; 35% van de patiënten had PD-L1-positief melanoom (≥5% tumorcelmembraanexpressie). Zestien procent van de patiënten had eerdere adjuvante behandeling ontvangen; de meest gebruikte adjuvante behandeling was interferon (9%). Vier procent van de patiënten had een geschiedenis van hersenmetastase en 37% van de patiënten had een baseline LDH-niveau hoger dan ULN bij aanvang in het onderzoek.

De Kaplan-Meier-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 4.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curves 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 negatief of positief was (PD-L1-tumorcelmembraanexpressieafkappunten van 5% of 10%).

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.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 23.

Tabel 23: 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)
Percentage (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)
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)
Percentage (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)
Oddsratio (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 leptomenigeale 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 endocriнопathieën, 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 slijmvliesmelanoom. Het aantal eerder ontvangen systemische behandelingen bedroeg 1 voor 27% van de patiënten, 2 voor 51% van de patiënten en > 2 voor 21% van de patiënten. 22% van de patiënten had tumoren die positief getest waren op BRAF-mutatie en 50% van de patiënten had tumoren die gezien werden als PD-L1-positief. 64% van de patiënten had niet eerder klinisch voordeel (CR/PR of SD) vertoond op ipilimumab. De kenmerken bij 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 24.

Tabel 24: Beste overall respons, tijd en duur van de respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemotherapie (n = 47)
Bevestigde objectieve respons (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95%-BI)	(23,5, 40,8)	(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 kregen. 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 ORR's 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).

De PFS HR's 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 HR's 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 HR's 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 HR's 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 monoklonaal antilichaam bevatte. Veiligheid was het primaire eindpunt en werkzaamheid was een secundair eindpunt. Van de 1.008 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 graad 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 25 hieronder.

Tabel 25: 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 588/1.008 (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-statusscore 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 leptomeningeale metastasen werden uitgesloten van deelname aan de studie.

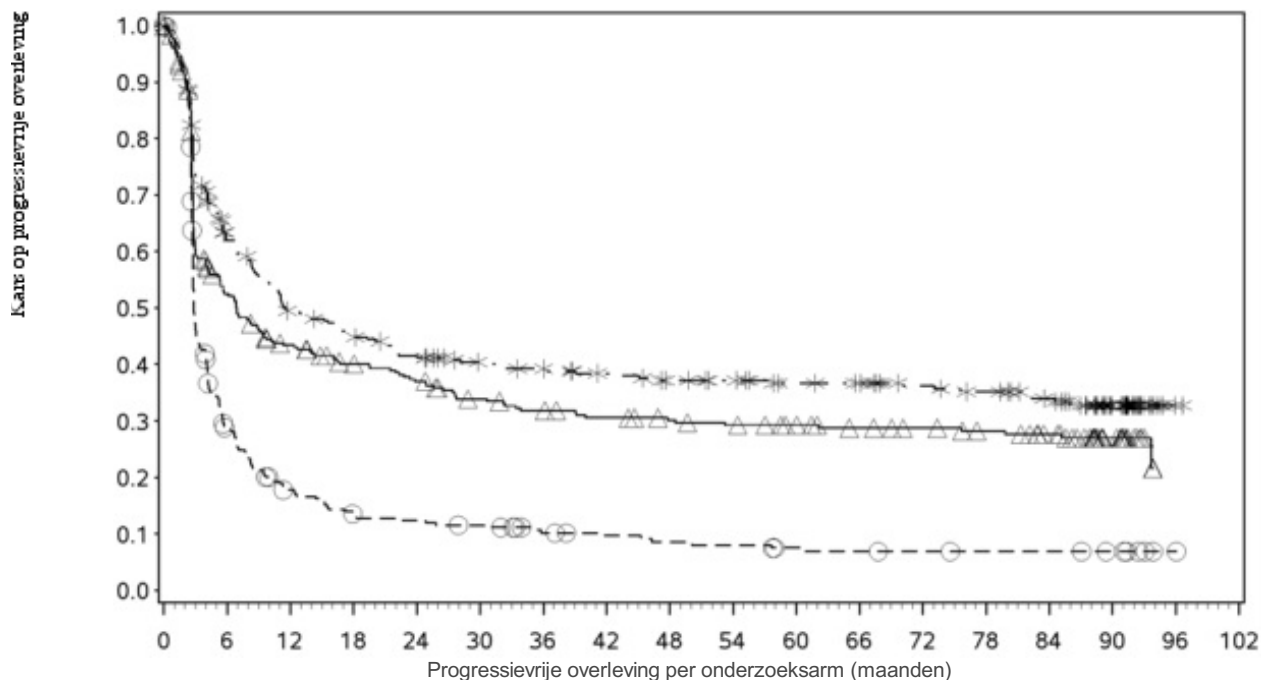
In totaal werden 945 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab (n = 314), nivolumab als monotherapie (n = 316) of ipilimumab als monotherapie (n = 315). Patiënten in de combinatie-arm kregen intraveneus nivolumab 1 mg/kg gedurende 60 minuten en ipilimumab 3 mg/kg gedurende 90 minuten iedere 3 weken voor de eerste 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg als monotherapie iedere 2 weken. Patiënten in de nivolumab monotherapie-arm 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 (≥ 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 bij *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-statusscore 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 ≥ 5% tumorcel membraanexpressie. Vier procent van de patiënten had een geschiedenis van hersenmetastasen en 36% van de patiënten had een baseline 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 5 (gehele gerandomiseerde populatie), figuur 6 (met een tumor PD-L1 5% cut-off) en figuur 7 (met een tumor PD-L1 1% cut-off).

Figuur 5: 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)

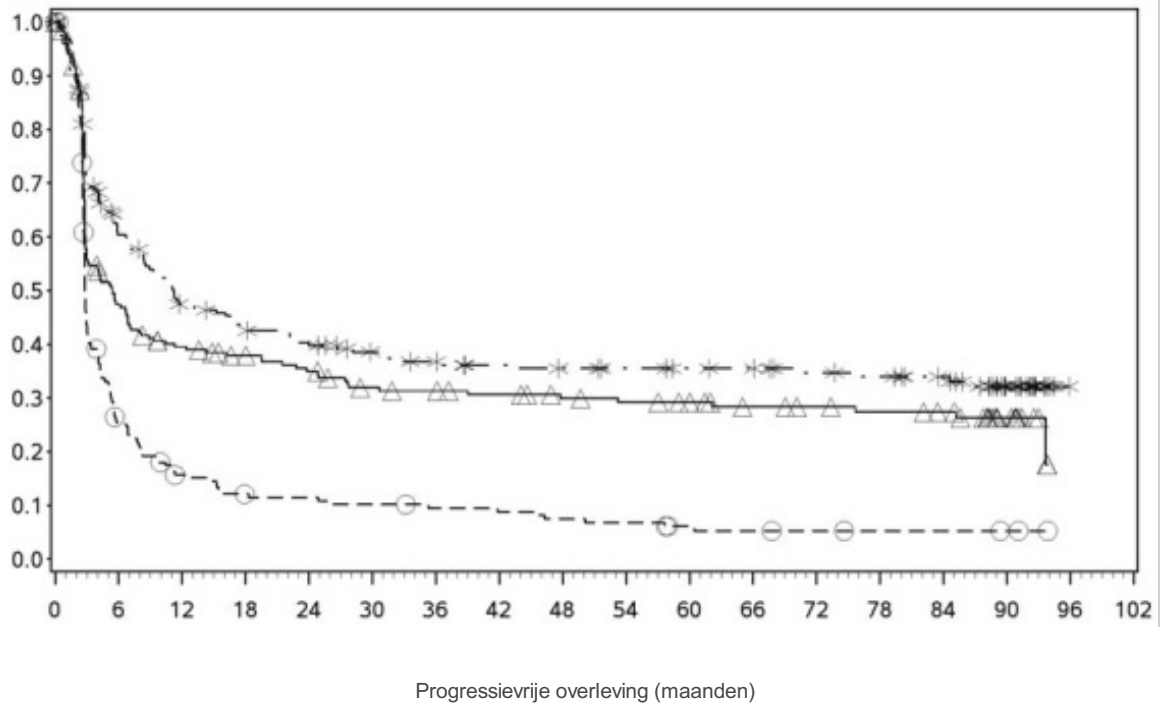
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,42 (0,35, 0,51)

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

PD-L1-expressie < 5%



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)

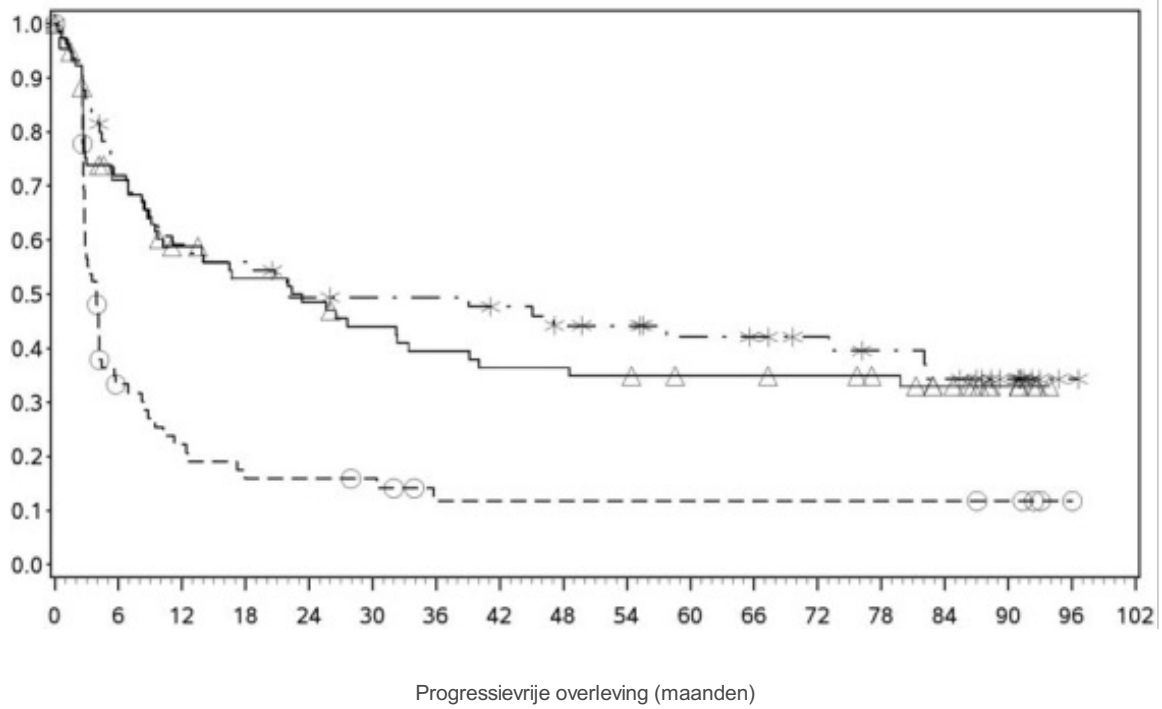
---□--- Ipilimumab (events: 171/202), mediaan en 95%-BI: 2,79 (2,76, 3,02)

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 ≥ 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)

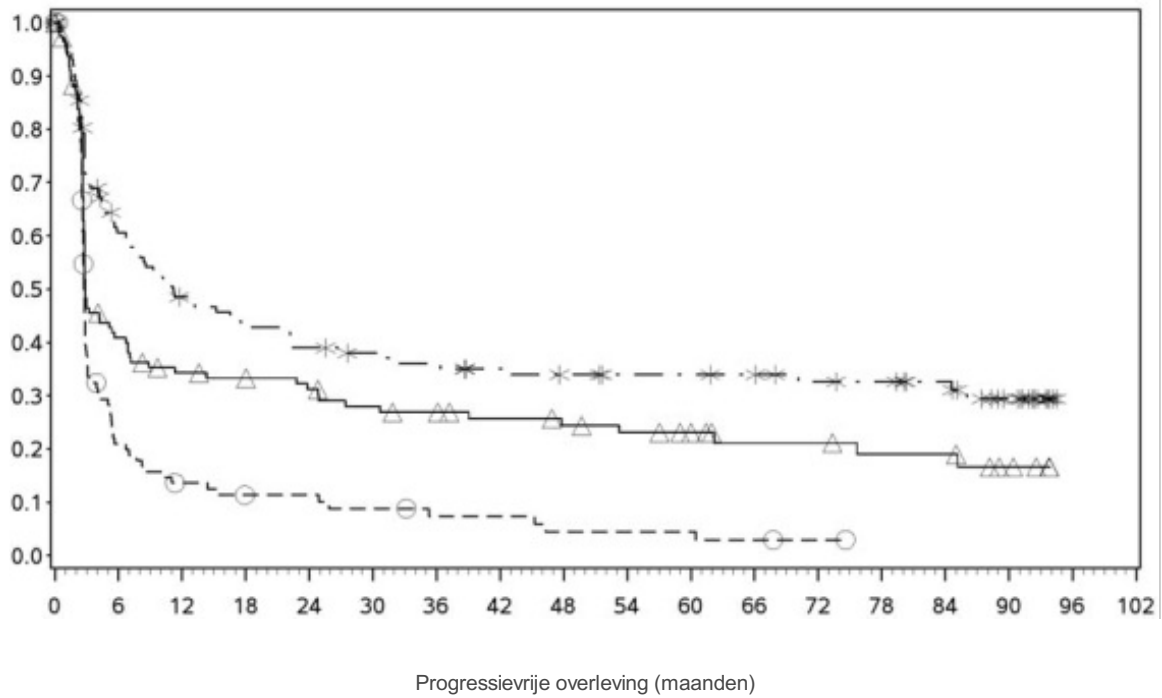
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazardratio en 95%-BI: 0,38 (0,25, 0,58)

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

PD-L1-expressie < 1%



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)

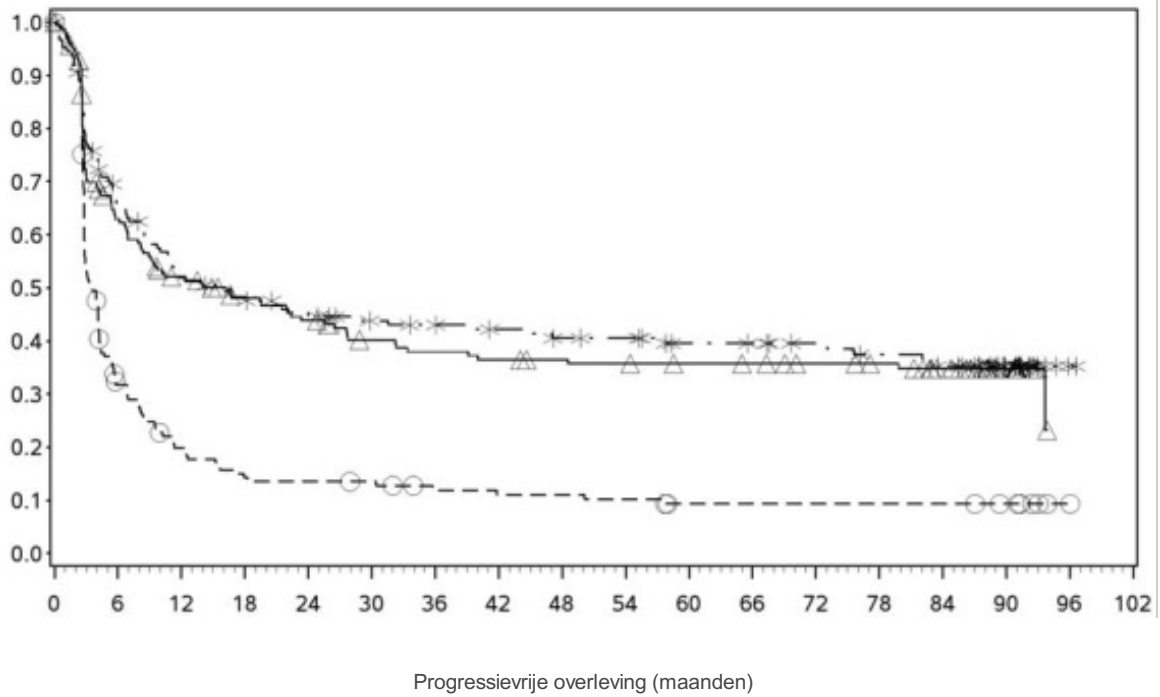
---□--- Ipilimumab (events: 94/113), mediaan en 95%-BI: 2,73 (2,66, 2,83)

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 ≥ 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)

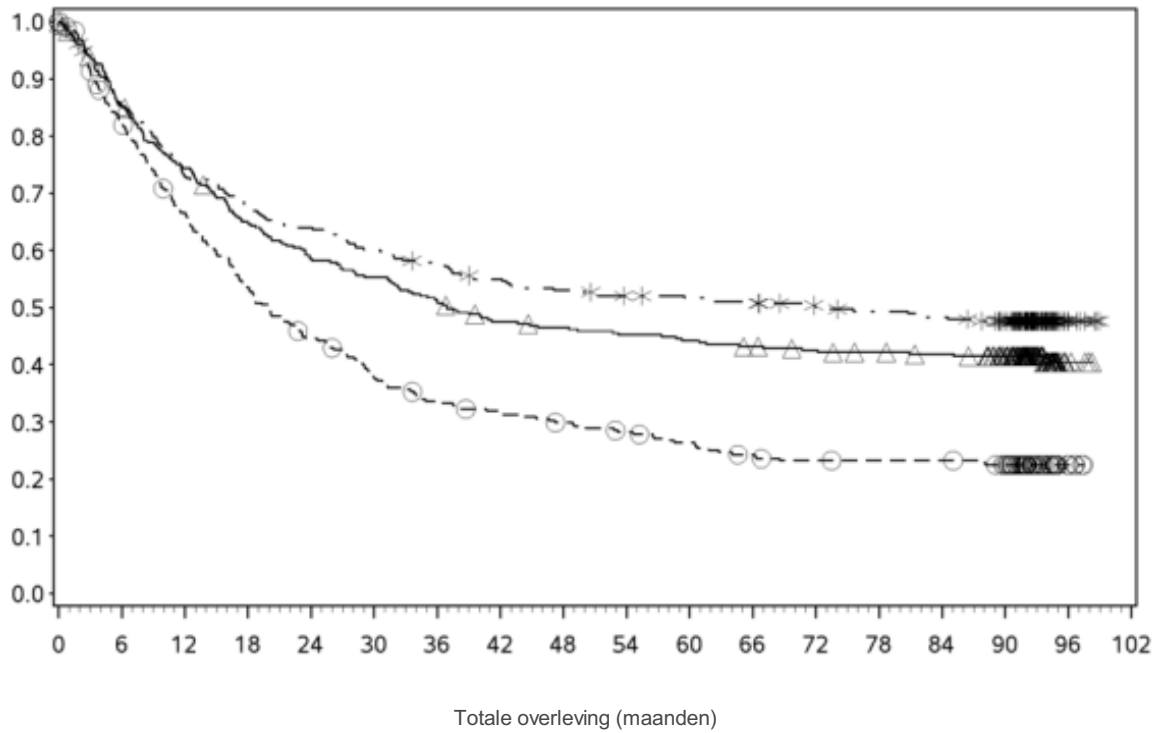
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazardratio en 95%-BI: 0,92 (0,69, 1,22)

De finale (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 8 (alle gerandomiseerd), Figuur 9 en 10 (met een tumor PD-L1 5% en 1% cut-off).

De OS-analyse was niet aangepast om rekening te houden met daaropvolgende therapieën. 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 8: 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 -

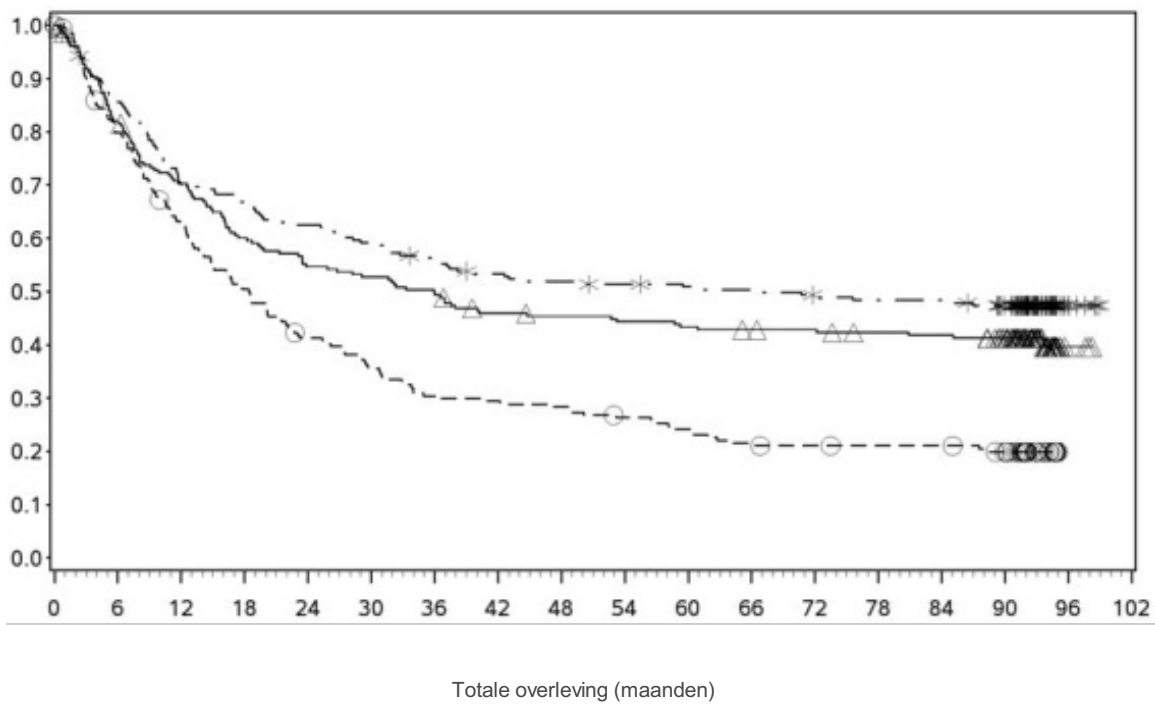
- *--- Nivolumab+ipilimumab (events: 162/314), mediaan en 95%-BI: 72,08 (38,18, n.v.t.)
OS-percentage en 95%-BI na 12 maanden: 73% (68, 78), 24 maanden: 64% (59, 69), 36 maanden: 58% (52, 63), 60 maanden: 52% (46, 57) en 90 maanden: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (events: 182/316), mediaan en 95%-BI: 36,93 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 9: Totale overleving naar PD-L1-expressie: 5% cut-off (CA209067) - Minimale follow-up van 90 maanden
PD-L1-expressie < 5%



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

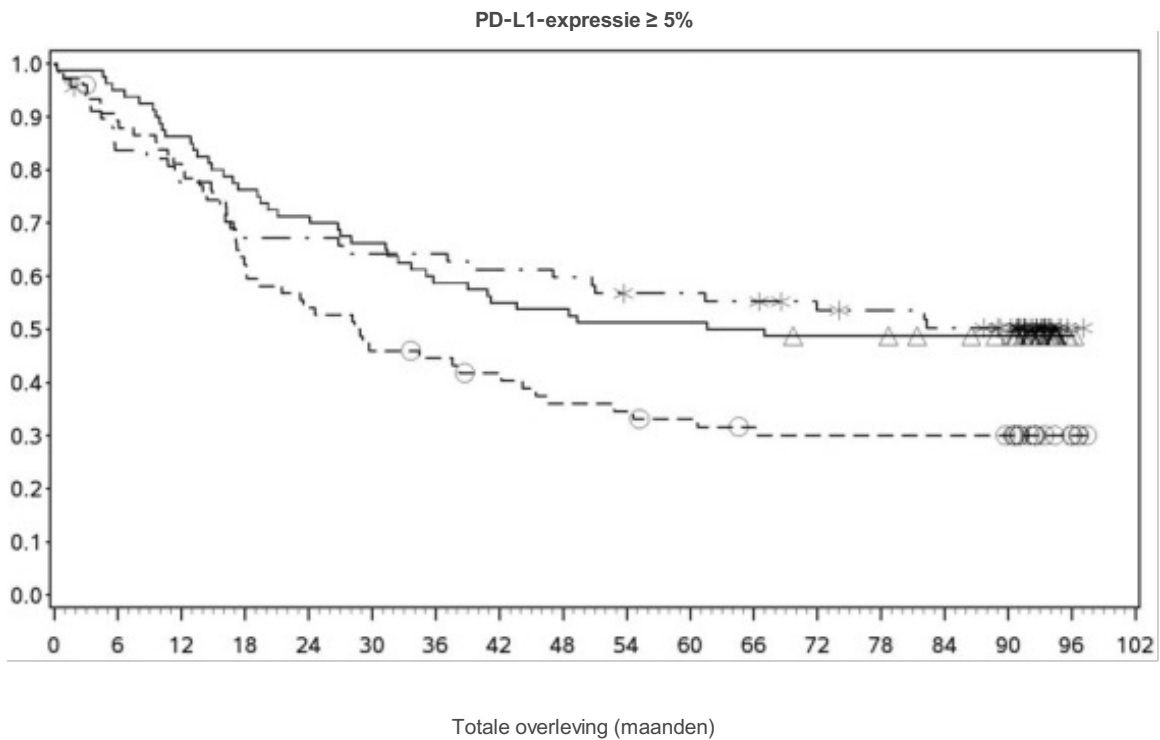
202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 46 41 39 38 38 33 0 -

- *--- 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)



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 -

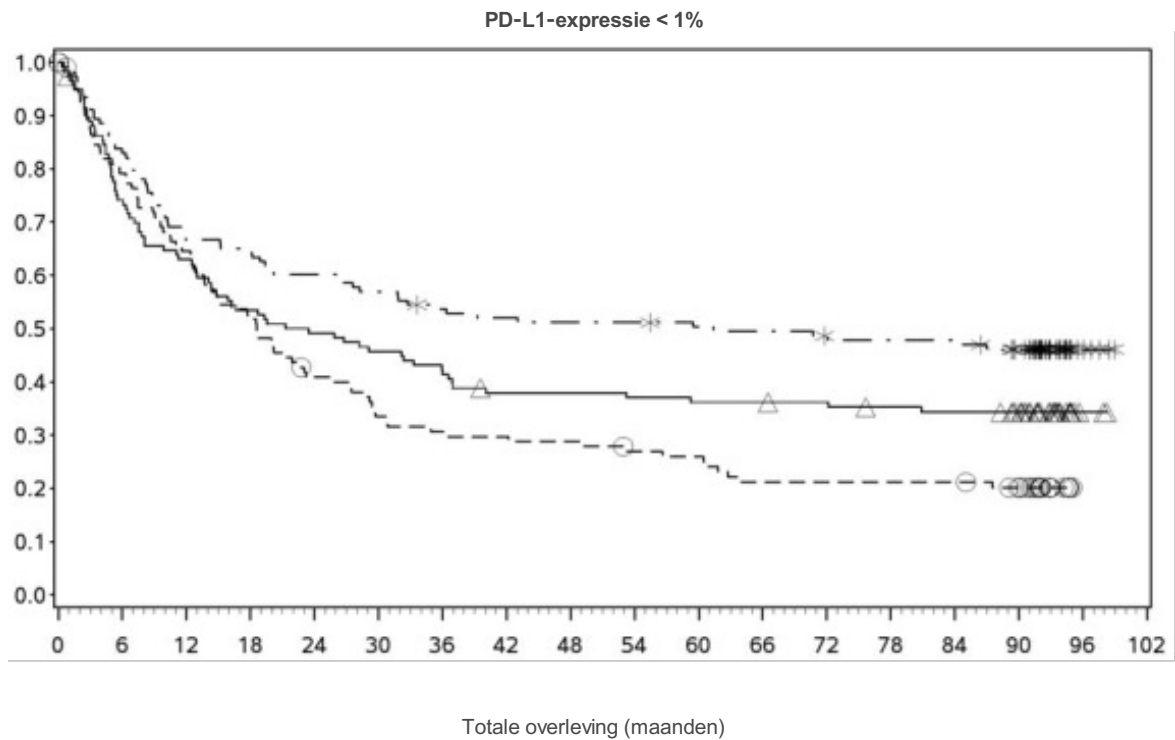
- *--- Nivolumab+ipilimumab (events: 33/68), mediaan en 95%-BI: N.v.t. (39,06, n.v.t.)
- △--- Nivolumab (events: 41/80), mediaan en 95%-BI: 64,28 maanden (33,64, n.v.t.)
- Ipilimumab (events: 51/75), mediaan en 95%-BI: 28,88 maanden (18,10, 44,16)

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 10: 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

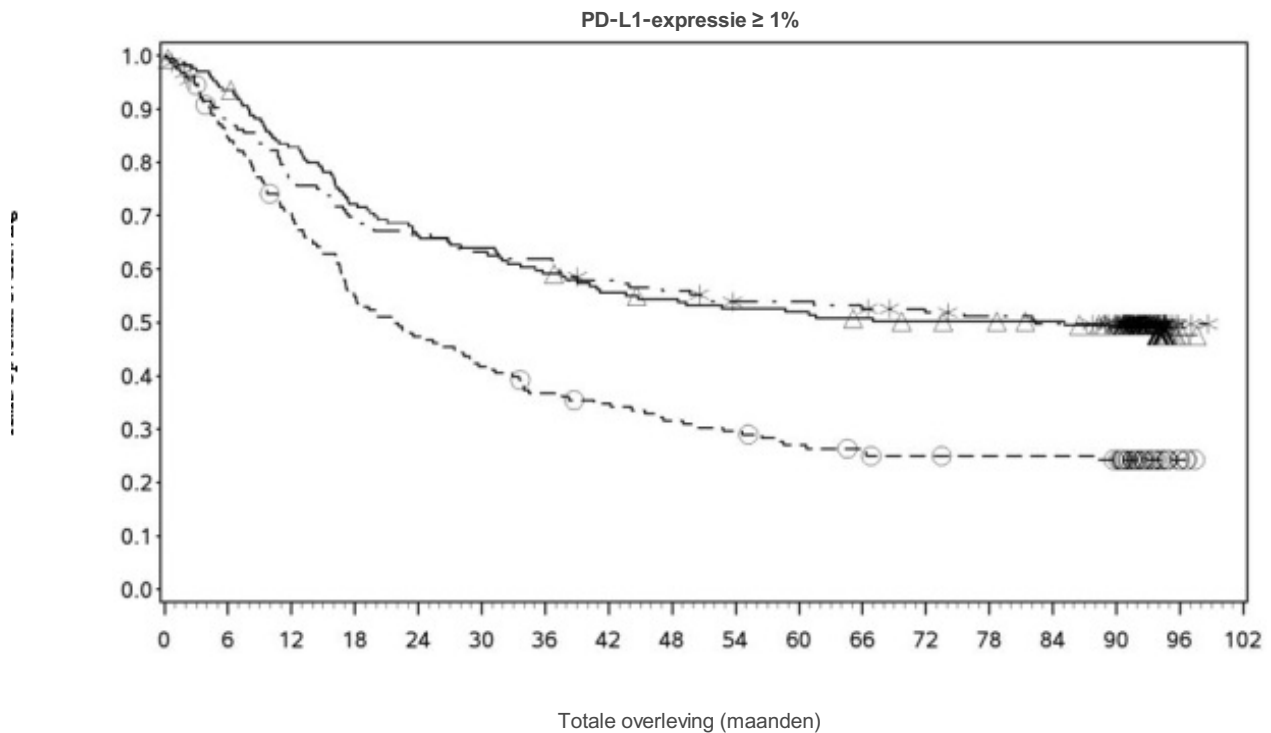
113 87 71 57 44 36 33 32 31 28 27 22 22 22 22 18 0 -

- *--- 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)



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 26.

Tabel 26: 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)
Oddsratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95%-BI)	(4,38, 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 ≥12 maanden	68%	73%	44%
Deel duur ≥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
≥ 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
≥ 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 ipilimumab alleen. 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-expressieniveau. ORR's waren hoger voor de combinatie van nivolumab en ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie bij alle tumor-PD-L1-expressieniveaus (tabel 26) 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 patiënten met een positieve BRAF[V600]-mutatiestatus en patiënten met een BRAF-wildtype tumor die gerandomiseerd waren 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 patiënten met een positieve BRAF[V600]-mutatiestatus en patiënten met een BRAF-wildtype tumor 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). Patiënten met een positieve BRAF[V600]-mutatiestatus en patiënten met een BRAF-wildtype tumor die werden gerandomiseerd naar ipilimumab als 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 HR's 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) vs. 11% (95%-BI: 3,0, 25,4) voor de ipilimumab-arm (n = 37). De geschatte 2- en 3-jaars OS-percentages waren respectievelijk 68% (95% CI: 56, 78) en 61% (95%-BI: 49, 71) voor de combinatie (n=73) en respectievelijk 53% (95%-BI: 36, 68) en 44% (95%-BI: 28, 60) voor ipilimumab (n = 37).

Niet-kleincellige longkanker

Neoadjuvante behandeling van NSCLC

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

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie gedurende 3 cycli werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209816). Aan het onderzoek namen patiënten deel met ECOG-performance-status 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 stadiëringcriteria 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 stadiëringcriteria van de 7^e editie van AJCC/UICC: elke patiënt met een tumorgrootte ≥ 5 cm; elke patiënt 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-quantificeerbaar), stadium van de ziekte (IB/II vs. IIIA) en geslacht (man vs. vrouw). Patiënten werden geïnccludeerd 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 platina bevattende chemotherapie (n = 179) of platina bevattende 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 platina bevattende chemotherapie, tot een maximum van 3 cycli. Patiënten in de chemotherapie-arm kregen iedere 3 weken platina bevattende chemotherapie toegediend, tot een maximum van 3 cycli. De platina bevattende 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 1.000 mg/m² of 1.250 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 responspercentage (pCR) op basis van Blinded-Independent Pathology Review (BIPR). OS was een belangrijk secundair eindpunt 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 \geq 65 jaar was en 7% van de patiënten \geq 75 jaar; 50% van de patiënten was Aziatisch, 47% was wit en 71% was man. De ECOG-performance-status 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). Bij een vooraf gespecificeerde interimanalyse was de HR voor OS (minimale follow-up 21 maanden) 0,57 (99,67%-BI: 0,30, 1,07) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie.

Bij de laatste OS-analyse met een minimale follow-up van 59,9 maanden, was de HR voor OS 0,72 (95,18%-BI: 0,52, 1,00), met een statistisch significante p-waarde van 0,0479 (gestratificeerde log-rank test) 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 27.

Tabel 27: 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		
Resposen	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.

^d 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.

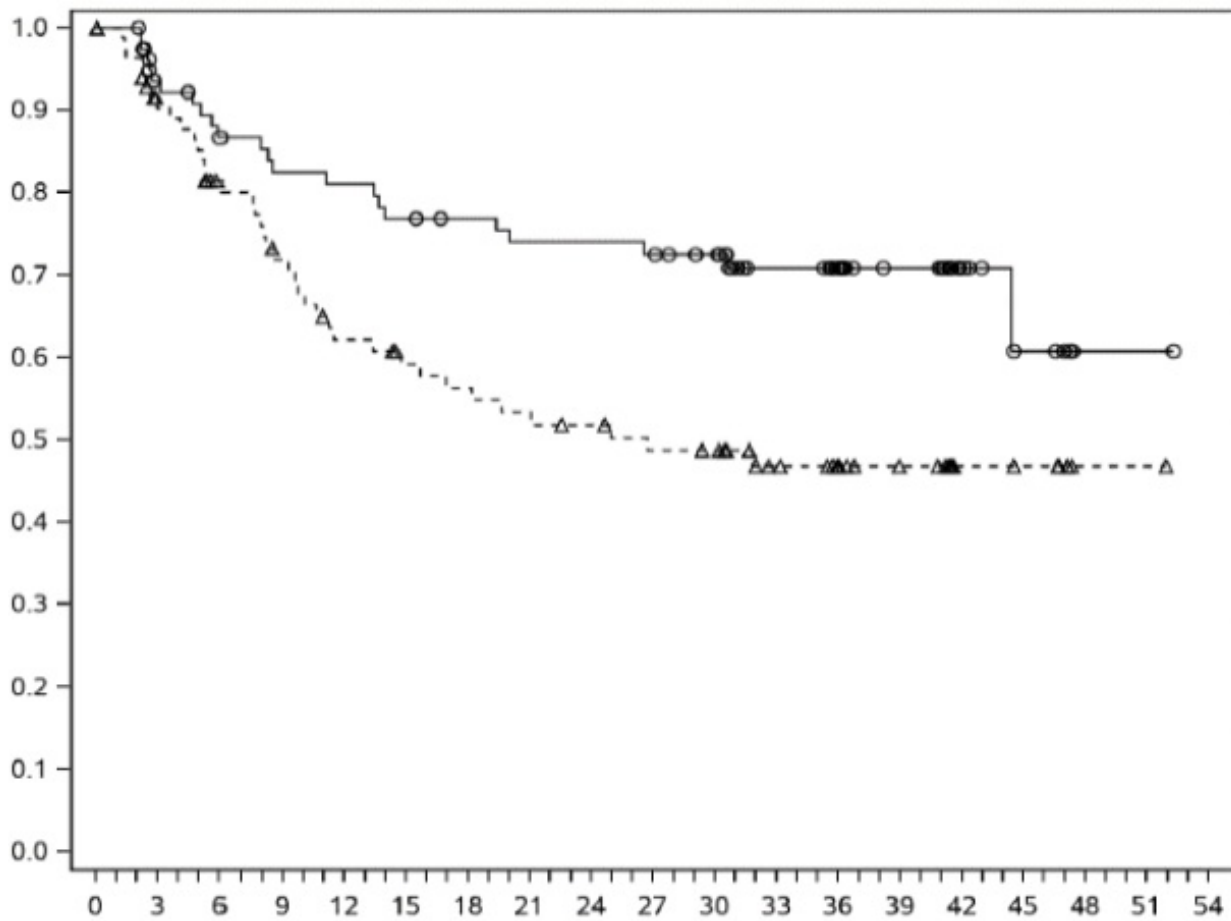
Minimale follow-up voor EFS was 32,9 maanden, data cut-off: 06-sep-2022

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

De Kaplan-Meier-curves 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-curves voor EFS bij patiënten met tumor-PD-L1 ≥ 1% en ziektestadium II-IIIa (CA209816)



Eventrijke overleving volgens BICR (maanden)

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)

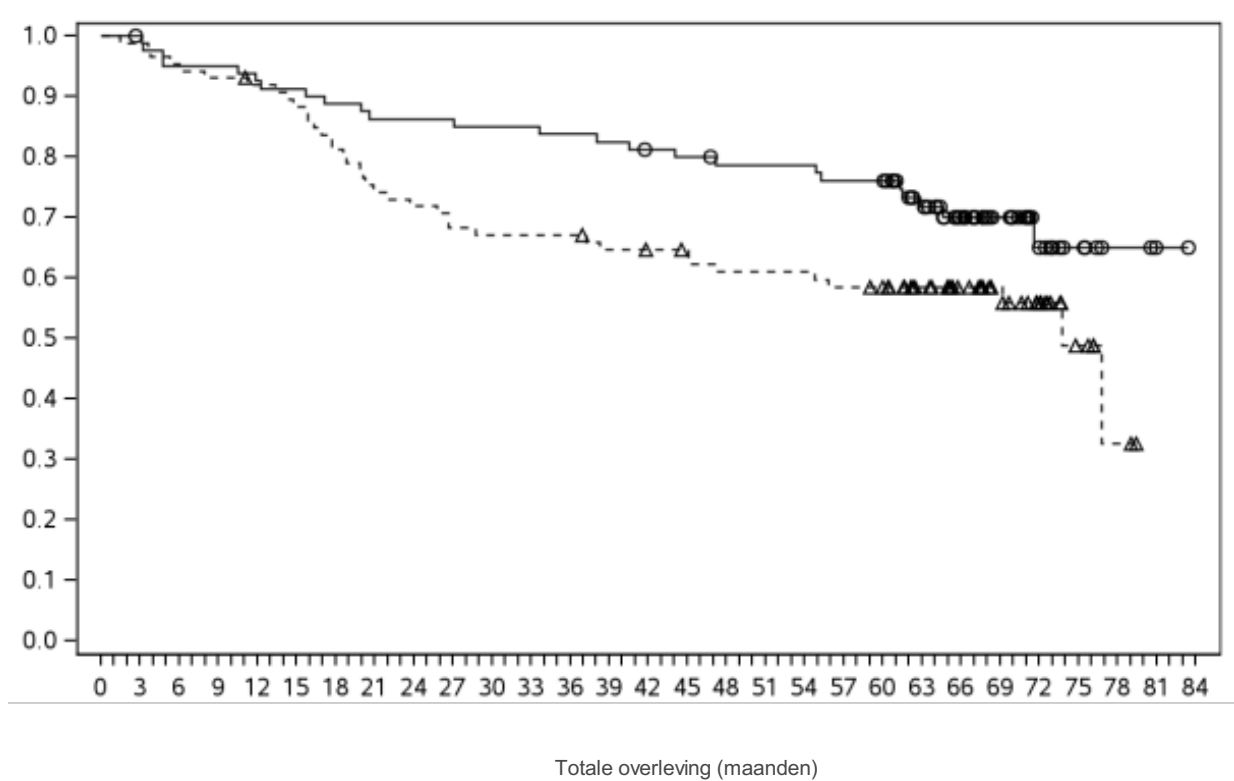
- - -△- - - Chemotherapie (events: 39/86), mediaan en 95%-BI: 26,71 (13,40, NR)

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 ≥ 1% en ziektestadium II-IIIa was 0,43 (95%-BI: 0,22, 0,83) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie.

Bij de laatste interimanalyse (minimale follow-up van 59,9 maanden), was de HR voor OS bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie ≥ 1% en ziektestadium II-IIIa 0,59 (95%-BI: 0,35, 0,98) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie. De overeenkomende Kaplan-Meier-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 12.

Figuur 12: Kaplan-Meier-curves voor OS bij patiënten met tumor-PD-L1 ≥ 1% en ziektestadium II-IIIa (CA209816)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Chemotherapie

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—□— Nivolumab + chemotherapie (events: 24/81), mediaan en 95%-BI: NR (71,59, NR)

---△--- Chemotherapie (events: 38/86), mediaan en 95%-BI: 73,72 (47,34, NR)

Op basis van data cut-off: 23 jan 2025, minimale follow-up van 59,9 maanden

Neoadjuvante en adjuvante behandeling van NSCLC

Gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek van neoadjuvante nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie vs. platina bevattende chemotherapie en adjuvante nivolumab als monotherapie vs. placebo (CA20977T)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie gedurende 4 cycli gevolgd door nivolumab als monotherapie werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (CA20977T). Het onderzoek omvatte patiënten met ECOG-performance-status 0 of 1 bij wie de tumoren reseceerbaar waren, of die vermoede of histologisch bevestigd stadium IIA (> 4 cm) tot IIIB (T3-T4 N2) NSCLC hadden (volgens de 8^e editie van het stadiëringssysteem van de American Joint Committee on Cancer (AJCC)). Patiënten werden geïncludeerd ongeacht hun tumor PD-L1-status.

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 IIA-IIIB volgens de stadiëringcriteria van de 8^e editie van AJCC/UICC: elke patiënt met een tumorgrootte > 4 cm; elke patiënt 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.

Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde NSCLC, EGFR-mutaties of bekende ALK-translocaties (testen op ALK-translocaties was niet verplicht bij opname in het onderzoek), hersenmetastase, perifere neuropathie van graad 2 of hoger, interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis (symptomatisch en/of waarvoor behandeling nodig was), actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

In totaal werden 461 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met platina bevattende chemotherapie gevolgd door nivolumab als monotherapie (n = 229) of platina bevattende chemotherapie gevolgd door placebo (n = 232). In de neoadjuvante fase ontvingen de patiënten ofwel 360 mg nivolumab intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platina bevattende combinatiechemotherapie iedere 3 weken of placebo en platina bevattende combinatiechemotherapie iedere 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, voor maximaal 4 cycli. Patiënten in beide behandelingsarmen konden postoperatieve radiotherapie (PORT) als standaardbehandeling krijgen. In de adjuvante fase kregen de patiënten binnen 90 dagen na de operatie ofwel nivolumab 480 mg intraveneus toegediend gedurende 30 minuten iedere 4 weken of placebo iedere 4 weken tot ziekteprogressie, terugkeer of onaanvaardbare toxiciteit, tot 13 cycli. De platina bevattende chemotherapie bestond 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 of carboplatine AUC 5 of AUC 6 (niet-plaveiselcelhistologie); of cisplatine 75 mg/m² en docetaxel 75 mg/m² (plaveiselcelhistologie).

Stratificatiefactoren voor randomisatie waren tumor-PD-L1-expressieniveau (≥ 1% vs. < 1% vs. niet te bepalen/niet beoordeelbaar), ziektestadium (stadium II vs. stadium III) en tumorhistologie (plaveiselcel vs. niet-plaveiselcel). Tumor-PD-L1-expressieniveaus werden beoordeeld met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test. Tumorbeoordelingen werden uitgevoerd bij baseline, binnen 14 dagen na de laatste dosis neoadjuvante behandeling en vóór de operatie, binnen 7 dagen vóór de start van de adjuvante behandeling na de operatie, iedere 12 weken na de eerste dosis adjuvante behandeling voor 2 jaar, daarna iedere 24 weken voor maximaal 5 jaar totdat terugkeer of progressie van de ziekte werd bevestigd volgens BICR.

Van de 442 patiënten in CA20977T hadden 256 patiënten (58%) tumor-PD-L1-expressie ≥1% op basis van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test. De mediane leeftijd was 66 jaar (spreiding: 35-86). Daarbij was 55% van de patiënten ≥ 65 jaar en 7% van de patiënten ≥ 75 jaar, 69% van de patiënten was wit, 28% was Aziatisch, 2% was zwart en 75% was man. De ECOG-performance-status bij baseline was 0 (59%) of 1 (41%); 36% had ziekte in stadium II en 63% had ziekte in stadium III; 24% was N1 en 39% was N2; 25% was single-station en 14% was multi-station; 61% had tumoren met plaveiselcelhistologie en 39% had tumoren met niet-plaveiselcelhistologie; en 91% was voormalig/huidig roker.

Achttien procent van de patiënten in de neoadjuvante nivolumab in combinatie met platina bevattende combinatiechemotherapie gevolgd door adjuvante nivolumab-arm had definitieve chirurgie in vergelijking met 77% van de patiënten in de neoadjuvante placebo en platina bevattende combinatiechemotherapie gevolgd door placebo-arm. Ongeveer 5% van de patiënten in elke behandelingsarm kreeg PORT.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was eventvrije overleving (EFS) op basis van BICR-beoordeling. Aanvullende uitkomstmaten voor werkzaamheid omvatten totale overleving (OS), pathologische complete respons (pCR) en belangrijke pathologische respons zoals geëvalueerd op basis van Blinded-Independent Pathology Review (BIPR).

In een vooraf gespecificeerde interim-analyse bij alle gerandomiseerde patiënten met een mediane follow-up van 25,4 maanden (spreiding: 15,7-44,2 maanden), liet het onderzoek een statistisch significante verbetering van EFS zien. De mediane EFS werd niet bereikt (95%-BI: 28,94, NE) in de nivolumab in combinatie met chemotherapie/nivolumab-arm en 18,43 maanden (95%-BI: 13,63, 28,06) in de placebo met chemotherapie/placebo-arm (HR = 0,58, 97,36%-BI: 0,42, 0,81; gestratificeerde log-rank p-waarde = 0,00025). In een vooraf gespecificeerde interim-analyse bij alle gerandomiseerde patiënten met een mediane follow-up van 41 maanden (spreiding: 31,3-59,8 maanden) werd de mediane OS niet bereikt in zowel de nivolumab in combinatie met chemotherapie/nivolumab-arm als in de placebo met chemotherapie/placebo-arm (HR = 0,85, 97,63%-BI: 0,58; 1,25).

Verkennde subgroepanalyse op PD-L1-expressie van de tumor

EFS voor de subgroep van patiënten met PD-L1-expressie van de tumor ≥ 1%, met een mediane follow-up van 41 maanden (spreiding: 31,3-59,8 maanden), worden weergegeven in tabel 28 en figuur 13.

Tabel 28: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumor PD-L1 ≥ 1% (CA20977T)

	nivolumab met chemotherapie/nivolumab (n = 128)	placebo met chemotherapie/placebo (n = 128)
Eventvrije overleving (EFS) volgens BICR		
Events (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediaan (maanden) ^a (95%-BI)	46,55 (35,81, NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Hazardratio ^b (95%-BI)	0,53 (0,36; 0,76)	

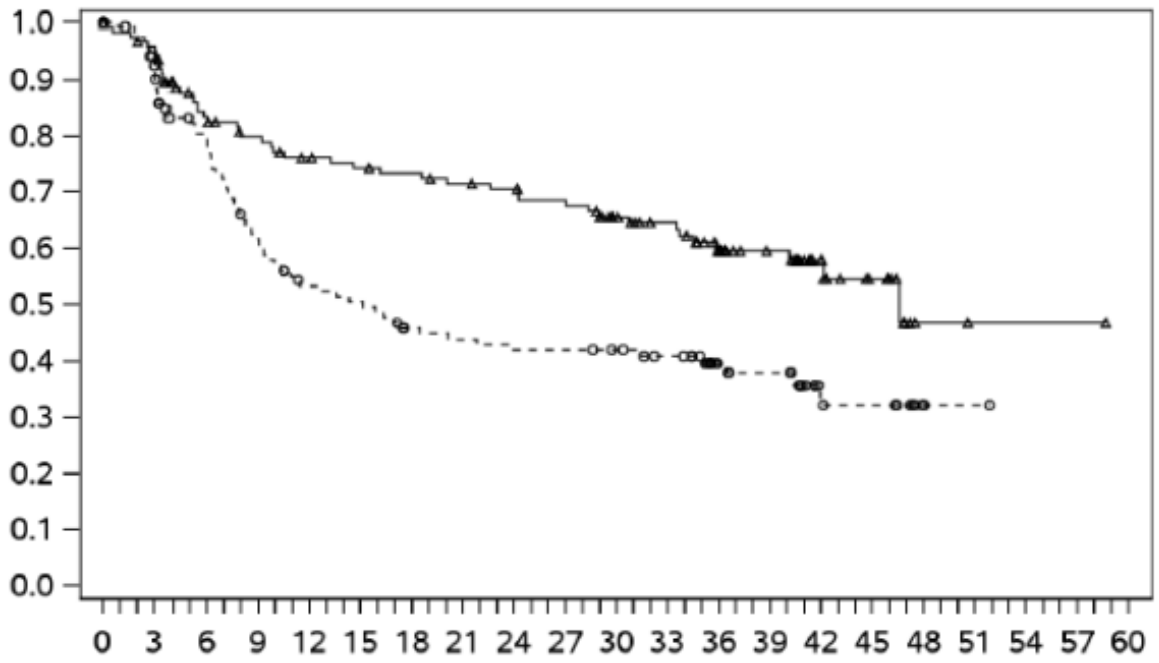
NE = niet te schatten

Minimale follow-up voor EFS was 31,3 maanden; data cut-off: 11 november 2024.

^a Kaplan-Meier-schatting.

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

Figuur 13: Kaplan-Meier-curves van EFS bij patiënten met tumor PD-L1 ≥ 1% (CA20977T)



Eventvrije overleving volgens BICR (maanden)

Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie/nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Placebo + chemotherapie/placebo

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

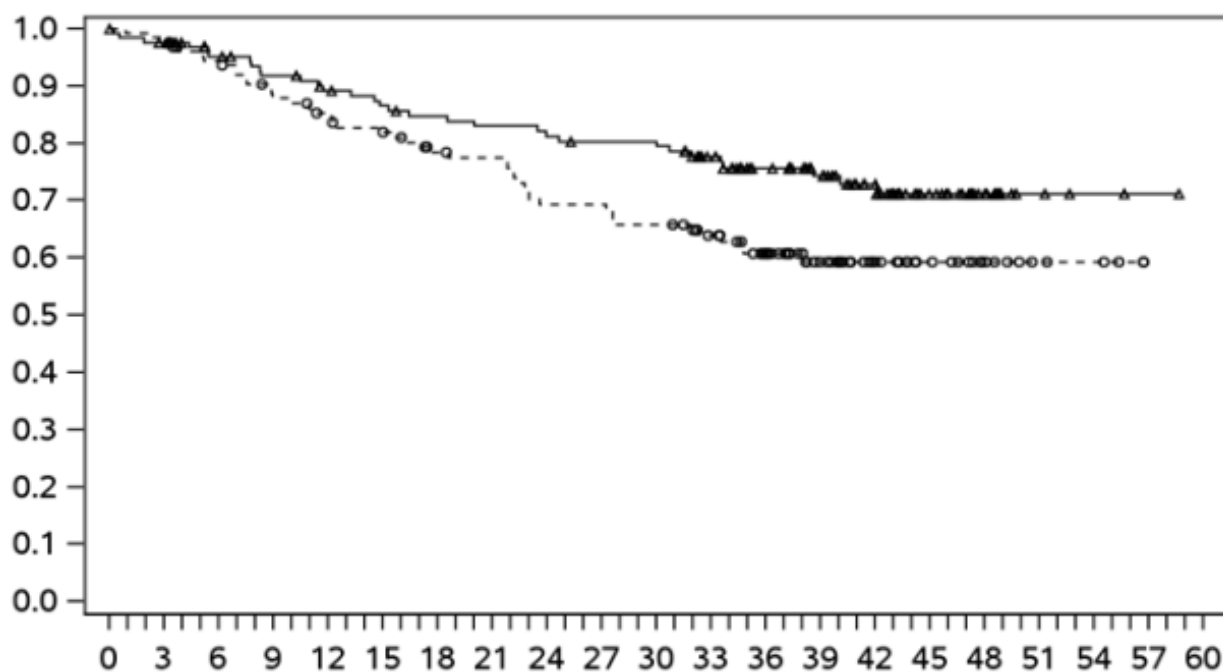
—△— Nivolumab + chemotherapie/nivolumab (events: 47/128), mediaan en 95%-BI: 46,55 (35,81, NE)

--□-- Placebo + chemotherapie/placebo (events: 70/128), mediaan en 95%-BI: 15,08 (9,33, 31,41)

Op basis van data cut-off: 11 november 2024, minimale follow-up van 31,3 maanden

Ten tijde van de geüpdatete EFS-analyse werd een interimanalyse voor OS uitgevoerd (minimale follow-up van 31,3 maanden). De verkennende, beschrijvende HR voor OS bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ was 0,61 (95%-BI: 0,39, 0,97) voor de nivolumab in combinatie met chemotherapie/nivolumab-arm vs. de placebo met chemotherapie/placebo-arm. De Kaplan-Meier-curves voor OS voor de subgroep van patiënten met tumor-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ worden weergegeven in figuur 14.

Figuur 14: Kaplan-Meier-curves van OS bij patiënten met tumor -PD-L1 $\geq 1\%$ (CA20977T)



Totale overleving (maanden)

Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie/nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Placebo + chemotherapie/placebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Nivolumab + chemotherapie/nivolumab (events: 31/128), mediaan en 95%-BI: NR

- - □ - - - Placebo + chemotherapie/placebo (events: 46/128), mediaan en 95%-BI: NR (38,08, NE)

Op basis van data cut-off: 11 november 2024, minimale follow-up van 31,3 maanden

Eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellige longkanker

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina bevattende chemotherapie vs. 4 cycli van platina bevattende 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 platina bevattende 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 geïnccludeerd 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 behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor deelname indien neurologisch terug op baseline, minstens 2 weken voor de inclusie en ofwel niet meer behandeld met corticosteroïden ofwel met een stabiele of afnemende dosering van < 10 mg dagelijkse prednisonenquivalenten. 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 platina bevattende chemotherapie (n = 361) of platina bevattende chemotherapie (n = 358). Patiënten in de nivolumab in de combinatie met ipilimumab en platina bevattende 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 platina bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend gedurende 2 cycli. Patiënten in de

chemotherapie-arm kregen platina bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend gedurende 4 cycli; patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom konden optioneel onderhoudstherapie met pemetrexed krijgen.

De platina bevattende 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 bij *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 ≥ 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 immuuntherapie behandeld.

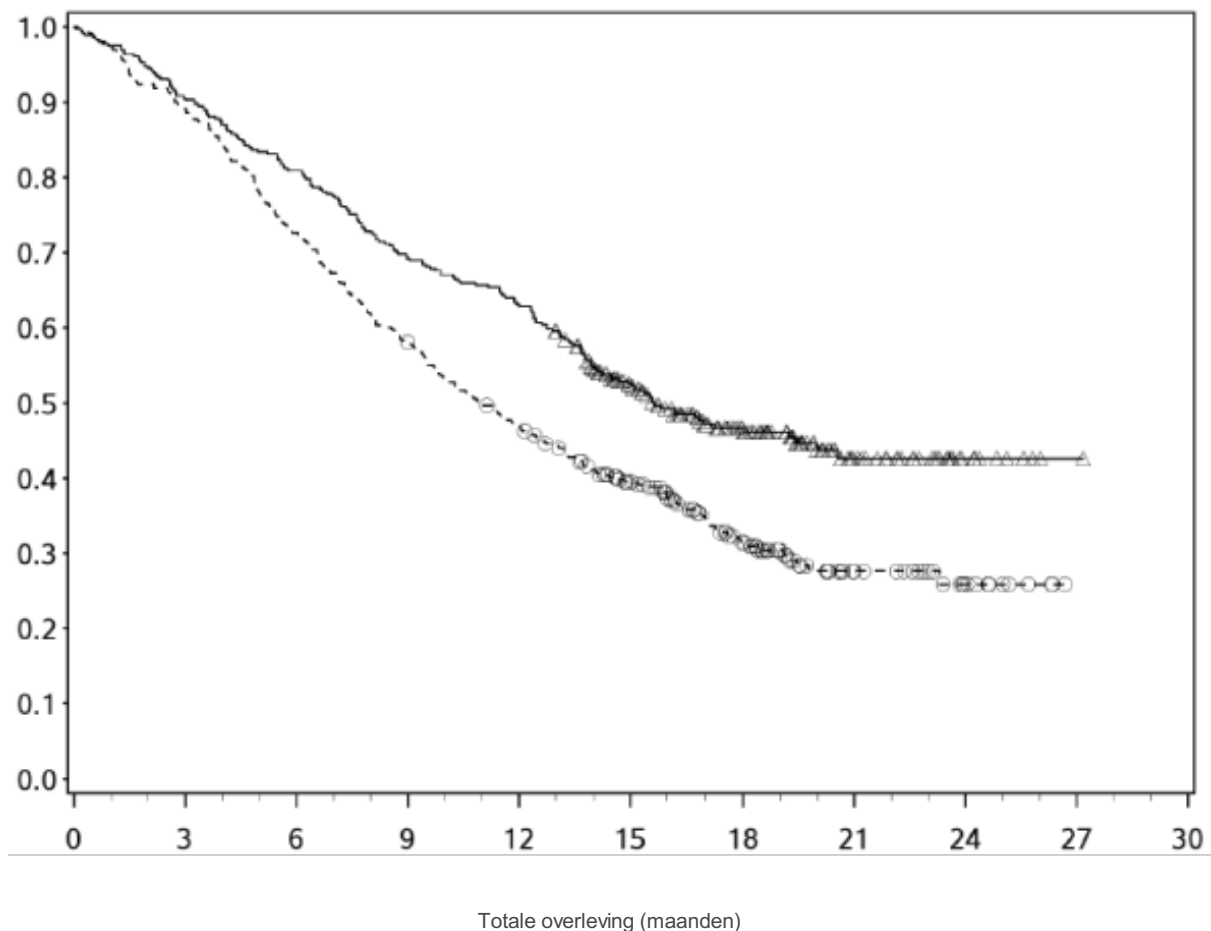
Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van CA2099LA was OS. Additionele werkzaamheidseindpunten waren PFS, ORR en duur van de respons zoals beoordeeld door een BICR.

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 platina bevattende chemotherapie, vergeleken met alleen platina bevattende 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 15 (update van OS-analyse met een minimale follow-up van 12,7 maanden) en tabel 29 (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 15). 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 15: 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 29: 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)
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		
	136 (37,7%)	90 (25,1%)
(95%-BI)	(32,7, 42,9)	(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 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 30 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per tumor-PD-L1-expressie in vooraf gespecificeerde subgroepenanalyses.

Tabel 30: Werkzaamheidsresultaten per tumor-PD-L1-expressie (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie	chemotherapie	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie	chemotherapie	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie	chemotherapie	nivolumab + ipilimumab + chemotherapie	chemotherapie
	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 geïnccludeerd 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 subgroepenanalyse 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)

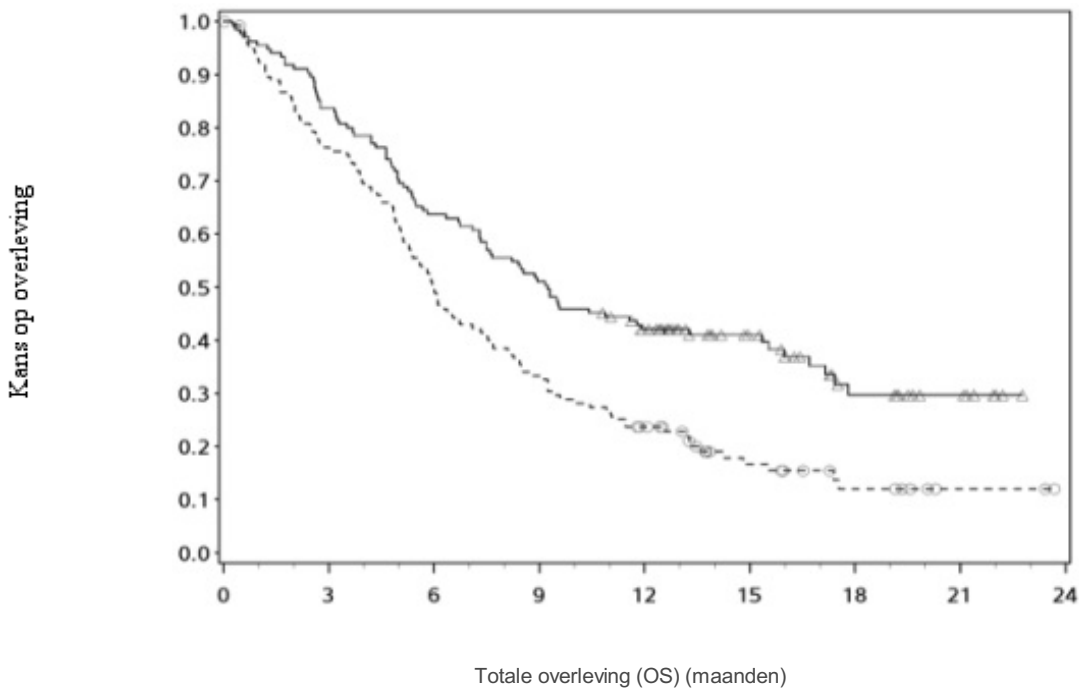
De veiligheid en effectiviteit van nivolumab 3 mg/kg als enkel middel voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, subtype plaveiselcelcarcinoom, werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek (CA209017). Het onderzoek omvatte patiënten (18 jaar of ouder) met ziekteprogressie tijdens of na één eerdere behandeling met platina bevattende combinatiechemotherapie en een (ECOG) performance-statusscore van 0 of 1. Patiënten werden geïnccludeerd ongeacht hun tumor PD-L1-status. Patiënten met actieve auto-immuunaandoening, symptomatische interstiële 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, vonden 9 weken na randomisatie plaats en vervolgens iedere 6 weken. De primaire uitkomstmaat voor 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 kenmerken bij *baseline* waren bij aanvang gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 39-85), met 44% ≥ 65 jaar en 11% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was 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-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 16.

Figuur 16: Kaplan-Meier-curves 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 ≥ 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 31.

Tabel 31: 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)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)

Bevestigde objectieve respons

	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95%-BI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Oddsratio (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)

Percentage (95%-BI) na 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)
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)

Bevestigde objectieve respons	20,0%	8,8%
(95%-BI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)

Mediane duur van de respons

Maanden (spreiding)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4+-18,0 ⁺)
---------------------	-----------------	-------------------------------

Progressievrije overleving

Percentage (95%-BI) na 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)
Percentage (95%-BI) na 60 maanden	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)

Bevestigde objectieve respons	20,0%	8,8%
(95%-BI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)

Mediane duur van de respons

Maanden (spreiding)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0+-18,0 ⁺)
---------------------	-------------------------------	-------------------------------

Progressievrije overleving

Percentage (95%-BI) na 60 maanden

9,4 (4,8, 15,8)

Alle patiënten vertoonden progressie, waren gecensureerd, of niet meer te volgen voor follow-up

a "4" 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 arm (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 arm (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 32 hieronder.

Tabel 32: 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 platina bevattende combinatiechemotherapie waaronder een eventuele onderhoudsbehandeling en die een ECOG-performance-statusscore 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 corticosteroïden of op een stabiele of afnemende dagelijkse dosis van <10 mg prednisonequivalenten zaten.

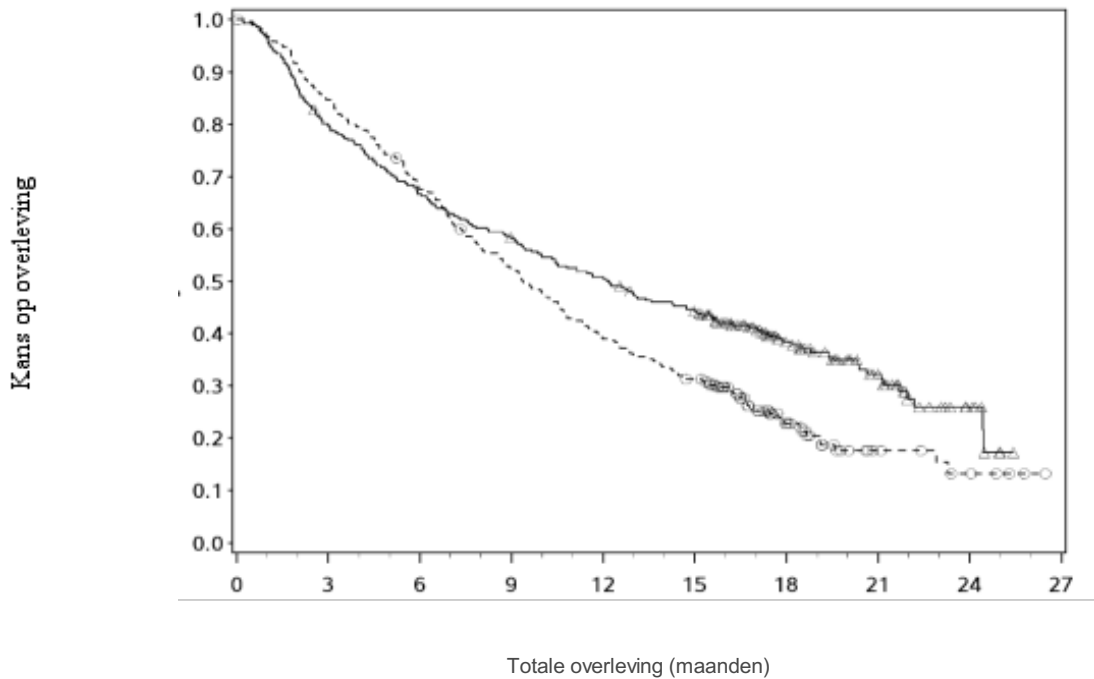
In totaal werden 582 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 60 minuten iedere 2 weken (n = 292) of docetaxel 75 mg/m² iedere 3 weken (n = 290). Behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of totdat de behandeling niet langer werd verdragen. Beoordelingen van de tumoren werden uitgevoerd volgens RECIST versie 1.1. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren ORR, zoals beoordeeld door de onderzoeker en PFS. Additionele vooraf gespecificeerde subgroepenanalyses 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 werd 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-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 17.

Figuur 17: Kaplan-Meier-curves van OS (CA209057)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (events: 190/292), mediaan en 95%-BI: 12,19 (9,66, 14,98)

- - -□- - - Docetaxel (events: 223/290), mediaan en 95%-BI: 9,36 (8,05, 10,68)

De studie toonde een statistisch significante verbetering in OS aan voor patiënten die gerandomiseerd werden naar nivolumab, vergeleken met docetaxel bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse toen er 413 events waren waargenomen (93% van het geplande aantal events voor de eindanalyse). Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 33.

Tabel 33: 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	0,73	

(95,92%-BI)		(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)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
Bevestigde objectieve respons	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95%-BI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Oddsratio (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)
Percentage (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)
Percentage (95%-BI) na 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		
Percentage (95%-BI) na 24 maanden	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
Update van de analyse Minimale follow-up: 62,7 maanden		
Totale overleving^d		
Events	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazardratio ^a		0,70
(95%-BI)		(0,58, 0,83)
Percentage (95%-BI) na 60 maanden	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Bevestigde objectieve respons	19,5%	12,4%
(95%-BI)	(15,1, 24,5)	(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		
Percentage (95%-BI) na 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 log-rank test gestratificeerd op eerdere onderhoudstherapie en behandellijn; 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 34 geeft een samenvatting van de resultaten van ORR en OS volgens tumor-PD-L1-expressie.

Tabel 34: 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			
			Oddsratio (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)

^a Post-hocanalyse; 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, in combinatie met 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 mesotheliom

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 werden 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 mesotheliom 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 mesotheliom, interstiële longziekte, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen die systemische immunosuppressie vereisen, en hersenmetastase (tenzij chirurgisch geresecteerd of behandeld met stereotactische 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). 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 stakten 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.

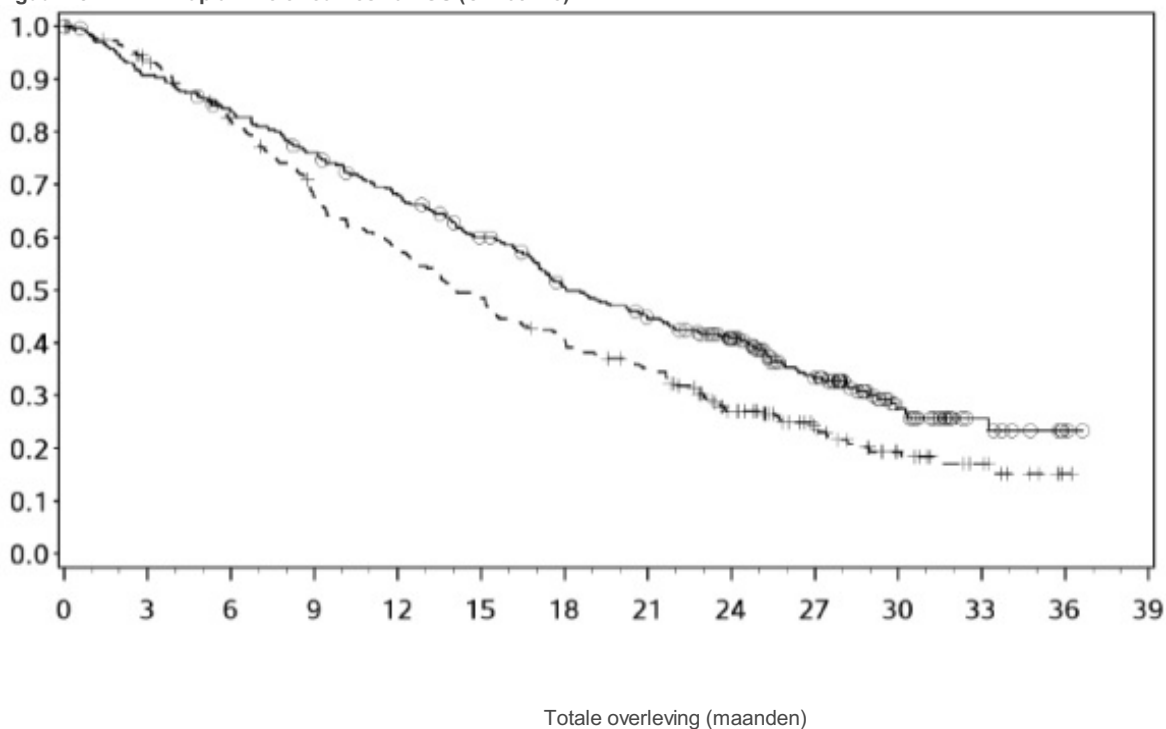
De kenmerken van CA209743 bij baseline waren over het algemeen in evenwicht binnen alle behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 69 jaar (spreiding: 25-89) met 72% ≥ 65 jaar en 26% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (85%) en man (77%). De ECOG-performance-status bij baseline was 0 (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 mesotheliom. Beschrijvende analyses voor deze secundaire eindpunten worden gepresenteerd in tabel 35.

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 18 en tabel 35.

Figuur 18: 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 35: 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%)
Hazardratio (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)
Totaal responspercentage		
(95%-BI)	40% (34,1, 45,4)	43% (37,1, 48,5)
Complete respons (CR)	1,7%	0
Gedeeltelijke respons (PR)	38%	43%
Duur van de respons		
Mediaan (maanden) ^c (95%-BI)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (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 36 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per histologie in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Tabel 36: 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.v.t.)	(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 37 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van OS, PFS en ORR per tumor-PD-L1-expressie bij *baseline* in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Tabel 37: 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				
Hazardratio (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	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(95%-BI) ^c	(11,4, 33,9)	(27,7, 50,2)	(37,1, 50,2)	(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 in de leeftijd van ≥ 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 subgroepanalyse kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken.

Niercelcarcinoom (RCC)

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 werden 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 van de initiële diagnose van niercelcarcinoom tot randomisatie, Karnofsky-score < 80%, hemoglobine lager dan de ondergrens van normaal, gecorrigeerd calcium van meer dan 10 mg/dl, aantal bloedplaatjes hoger dan de bovengrens van normaal en absoluut neutrofielenaantal hoger dan de bovengrens van normaal). In dit onderzoek werden patiënten opgenomen ongeacht de tumor-PD-L1-status. Patiënten met een 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 1.096 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% ≥ 65 jaar en 8% ≥ 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 dag- 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 38 (primaire analyse na een minimale follow-up van 17,5 maanden en na een minimale follow-up van 60 maanden) en in figuur 19 (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 38: 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)
Verskil 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)
---------------------	----------------	----------------

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%)
Hazardratio ^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)
Vershil 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 respons⁹

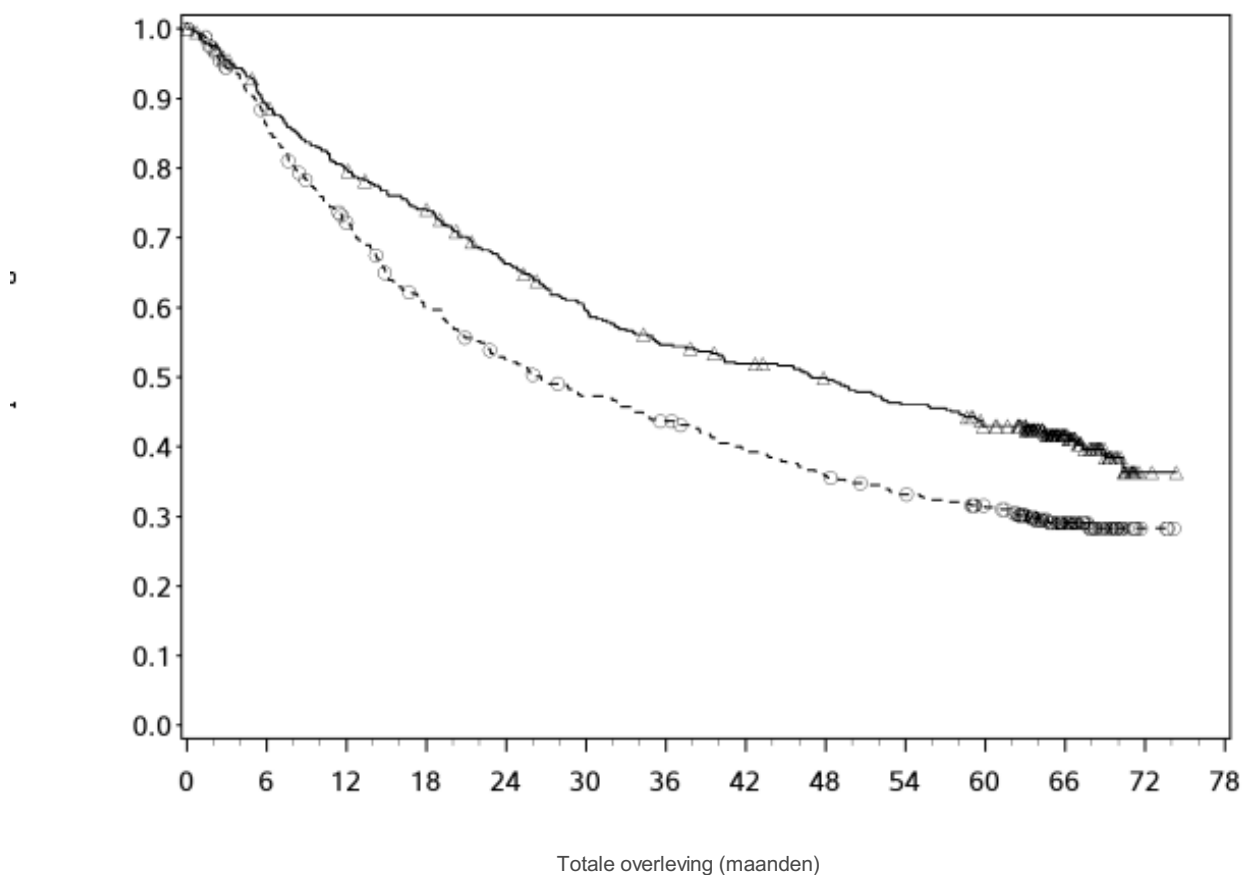
Maanden (spreiding)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
---------------------	---------------	---------------------

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 19: Kaplan-Meier-curves 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 in combinatie met 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 vs. 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 werkzaamheid 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 tumorbeoordeling na aanvang van de behandeling werd 12 weken (± 7 dagen) na randomisatie uitgevoerd. Daaropvolgende tumorbeoordelingen vonden iedere 6 weken (± 7 dagen) plaats tot week 60, daarna iedere 12 weken (± 14 dagen) tot radiografische progressie, bevestigd door de Blinded Independent Central Review (BICR). De primaire uitkomstmaat 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 39.

Tabel 39: 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)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95%-BI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Vershil 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 ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ 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 Pearson-methode.
 - g Voor strata gecorrigeerd verschil in objectieve responspercentage (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) gebaseerd op DerSimonian and Laird.
 - h Tweezijdige p-waarde van CMH test.
- NE = niet te schatten

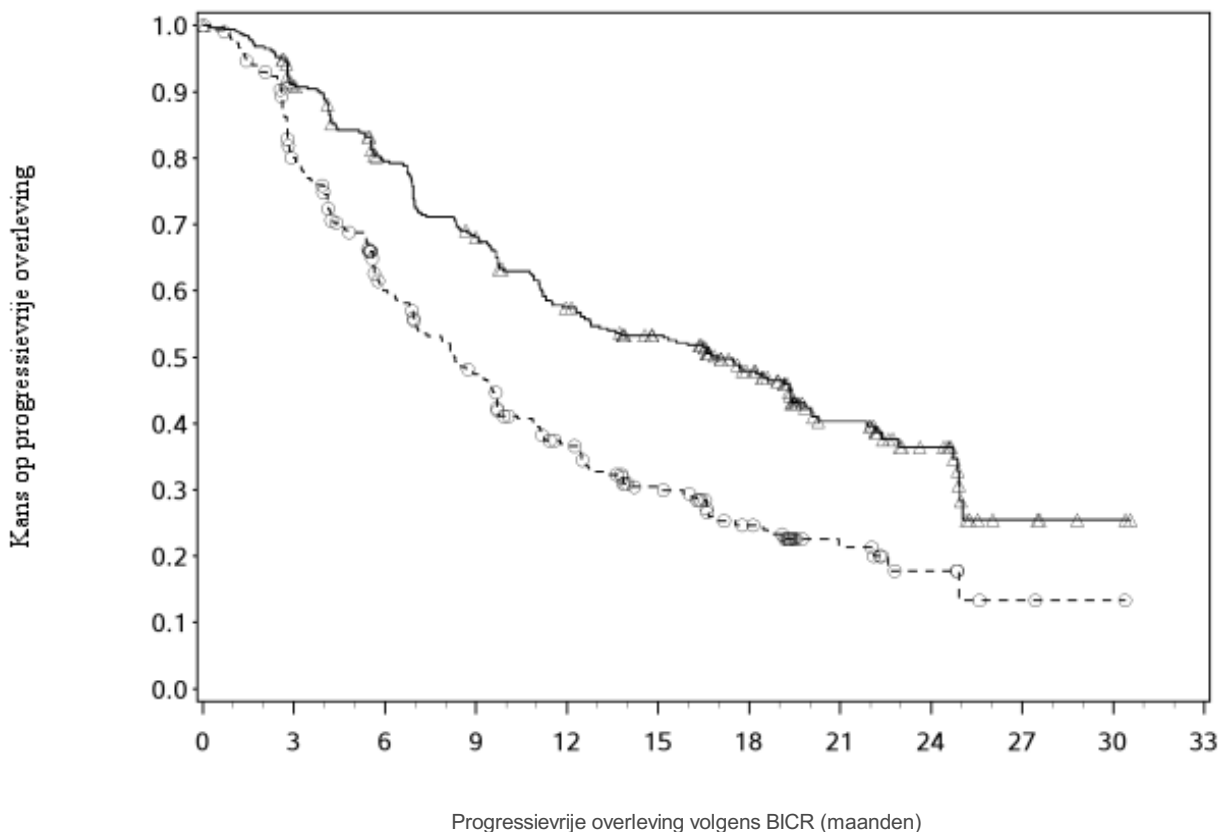
De primaire analyse van PFS omvatte censurering voor nieuwe antikankerbehandeling (tabel 39). Resultaten voor PFS met en zonder censuur voor nieuwe anti-kankerbehandeling waren consistent.

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 intermediaire 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 de 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 20 en 21). 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 bevestigden de oorspronkelijke resultaten. In de update van de analyse werd de mediane PFS bereikt voor de gunstige risicogroep.

Figuur 20: Kaplan-Meier-curves voor PFS (CA2099ER)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + cabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

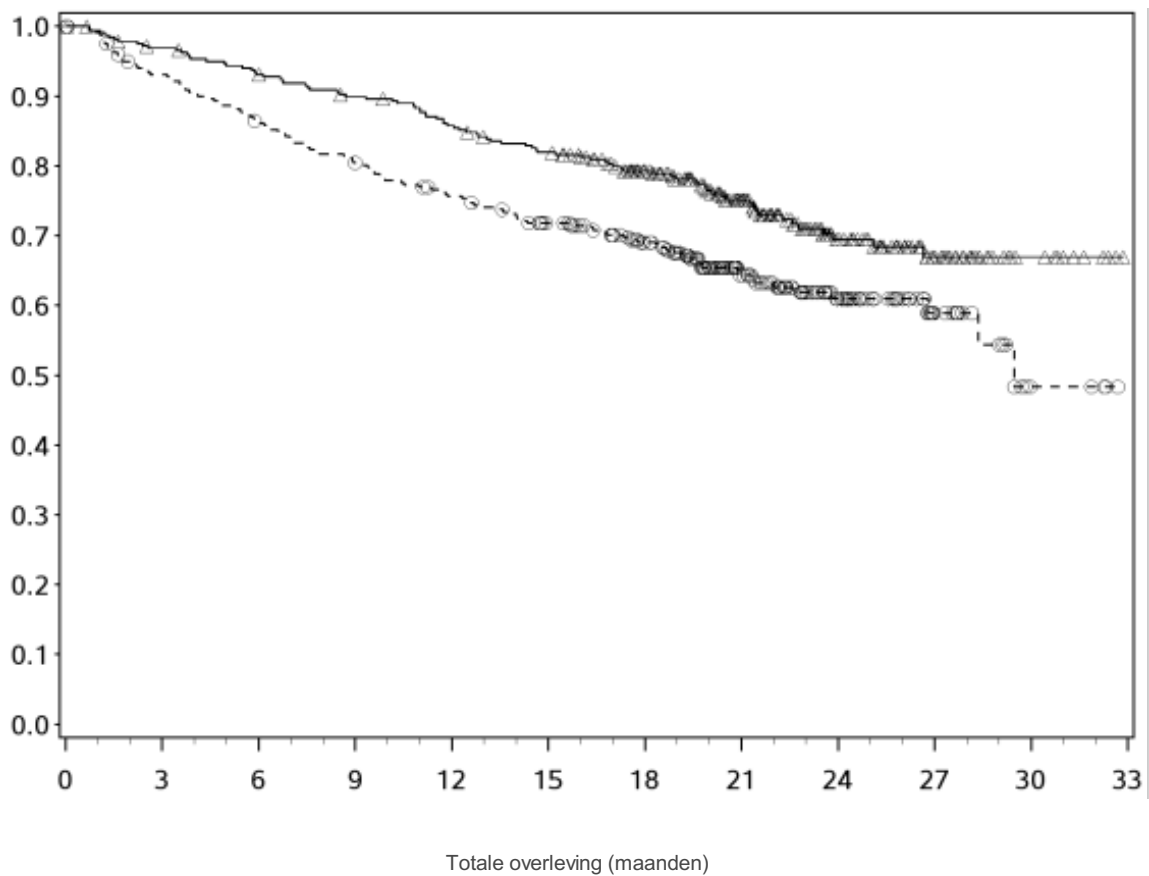
Sunitinib

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 21: Kaplan-Meier-curves 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)

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 werden beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label, fase 3-studie (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 $\geq 70\%$ 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.

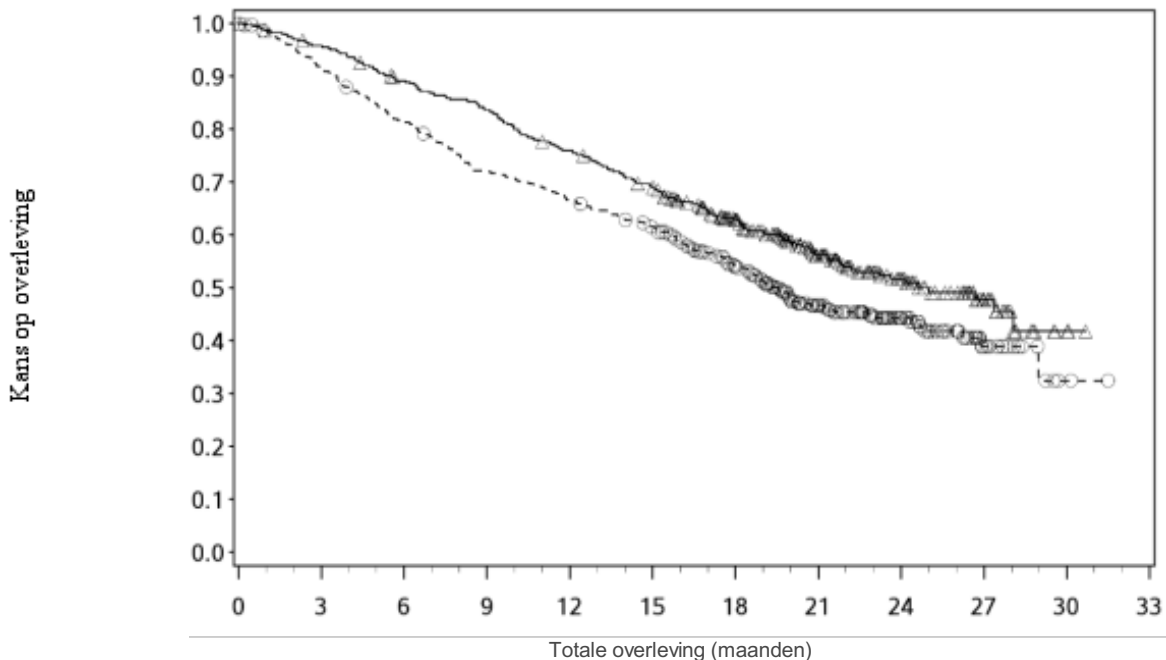
In totaal werden 821 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab 3 mg/kg (n = 410) iedere 2 weken intraveneus toegediend gedurende 60 minuten, of everolimus (n = 411) 10 mg per dag, oraal toegediend. De behandeling werd voortgezet zolang er klinisch voordeel werd waargenomen of tot de behandeling niet langer 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. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. Secundaire beoordelingen voor werkzaamheid waren ORR, zoals door de onderzoeker beoordeeld, en PFS.

Kenmerken bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over beide groepen. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 18-88), van wie 40% ≥ 65 jaar en 9% ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was man (75%) en 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-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 22.

Figuur 22: Kaplan-Meier-curves 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 40 en figuur 22). OS voordeel werd gezien ongeacht tumor-PD-L1-expressieniveau. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 40.

Tabel 40: Werkzaamheidsresultaten (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Totale overleving		
Events	183 (45%)	215 (52%)
Hazardratio		0,73
98,52%-BI		(0,57; 0,93)
p-waarde		0,0018
Mediaan (95%-BI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Percentage (95%-BI)		
Na 6 maanden	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
Na 12 maanden	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objectieve respons		
	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95%-BI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Oddsratio (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

“+” betekent een gecensureerde waarneming.
NE = non-estimable, niet te schatten

De mediane tijd tot aanvang van objectieve respons was 3,5 maanden (spreiding: 1,4-24,8 maanden) na de start van de behandeling met nivolumab. Negenenveertig (47,6%) van de responders hadden 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.

Klassiek Hodgkin lymfoom

Open-label fase 2-onderzoek (CA209205) en open-label fase 1b-onderzoek (CA209039) met nivolumab als monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als enkelvoudig middel voor de behandeling van recidiverend of refractair cHL na ASCT werden onderzocht in twee multicenter, open-label onderzoeken met 1 arm (CA209205 en CA209039).

CA209205 is een open-label multi-cohort fase 2-onderzoek met 1 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. De primaire uitkomstmaat 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 41 hieronder).

Tabel 41: Baseline patiëntenkenmerken in CA209205 Cohort B, Cohort C en CA209039

	CA209205 Cohort B en CA209039	CA209205 Cohort B ^a	CA209039	CA209205 Cohort C ^b
	(n = 95)	(n = 80)	(n = 15)	(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 42.

Tabel 42: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend/refractair klassiek Hodgkin-lymfoom

	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)
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)
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 van langere follow-up van Cohort B (minimaal 68,7 maanden) en Cohort C (minimaal 61,9 maanden) van CA209205 zijn hieronder weergegeven in tabel 43.

Tabel 43: Update van werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom van langere follow-up van studie CA209205

	CA209205 Cohort B	CA209205 Cohort C
Aantal (n)/ minimale follow-up (maanden)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
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 post-hocanalyse van de 80 patiënten in CA209205 Cohort B hadden 37 patiënten geen respons 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.

Open-label fase 2-onderzoek naar nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin (CA209744)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met brentuximab vedotin 1,8 mg/kg voor de behandeling van recidiverend of refractair cHL na één eerdere behandellijn werden beoordeeld in een op risico gebaseerd, aan de respons aangepast, open-label fase 2-onderzoek. In cohort R1 werden 28 patiënten opgenomen met een laag risico op recidief en in cohort R2 werden 44 patiënten opgenomen met een standaard risico op recidief. Risicostratificatie werd gebaseerd op het stadium bij de oorspronkelijke diagnose, tijd tot recidief (vanaf het einde van de behandeling), B-symptomen of extranodale ziekte bij recidief, uitgebreide ziekte waar radiotherapie gecontra-indiceerd was bij recidief, of recidief in een eerder bestralingsgebied, zoals weergegeven in tabel 44. CD30-expressie werd niet gemeten voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek.

Tabel 44: Risicostratificatie-algoritme voor onderzoek CA209744

Stadium bij de oorspronkelijke diagnose	Tijd tot recidief (vanaf einde behandeling)	B-symptomen of extranodale ziekte bij recidief, uitgebreide ziekte waar radiotherapie gecontra-indiceerd was bij recidief, of recidief in een eerder bestralingsgebied	Risicocategorie voor recidief
IA, IIA	≥ 12 maanden	Nee	Cohort R1 Laag risico
	3-12 maanden (≤ 3 cycli en geen RT)	Nee	
IB, IIB, IIIA	> 12 maanden	Nee	
Alle andere			Cohort R2 Standaard risico

De eerste beoordelingen van de tumor werden 6 weken na start van de behandeling uitgevoerd en liepen daarna door tot ziekteprogressie of afronden of staken van de behandeling. De co-primaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid in cohort R1 waren percentage complete metabole respons (CMR) beoordeeld door BICR op enig moment voorafgaand aan radiotherapie en EFS-percentage beoordeeld door BICR na 3 jaar. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid in cohort R2 was CMR-percentage beoordeeld door BICR op enig moment voorafgaand aan chemotherapie in hoge dosis (HDCT/ASCT). Additionele werkzaamheidsmaten waren onder andere ORR beoordeeld door BICR na 4 cycli nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin en PFS-percentage beoordeeld door BICR na 3 jaar. Patiënten die eerder waren blootgesteld aan anti-PD(L)-1/2 of brentuximab vedotin werden uitgesloten van het onderzoek.

Alle patiënten begonnen met de inductiefase en werden behandeld met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin. De behandeling werd gestaakt bij patiënten die na twee cycli tumorprogressie hadden zoals beoordeeld door de onderzoeker. Patiënten die geen CMR bereikten na 4 cycli nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin gingen verder met de intensiveringsfase en kregen 2 cycli (cohort R1) of 2-4 cycli (cohort R2) brentuximab vedotin met 90 mg/m²/dag bendamustine om CMR te helpen bereiken. Patiënten die CMR bereikten na 4 cycli nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin in cohort R1 kregen 2 aanvullende cycli nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin voorafgaand aan de consolidatiefase. Patiënten die CMR bereikten na inductie of intensivering gingen verder met de consolidatiefase waarin ze radiotherapie kregen (cohort R1) of HDCT/ASCT (cohort R2).

De kenmerken bij baseline waren gelijk verdeeld over de behandelgroepen. De meeste patiënten waren in de leeftijdsgroep ≥ 5 jaar tot < 18 jaar in zowel cohort R1 als R2 (respectievelijk 64,3% en 70,5%). In cohort R1 werden 3 kinderen (5-11 jaar), 15 adolescenten (12-17 jaar) en 10 volwassenen (18-30 jaar) behandeld en in cohort R2 werden 4 kinderen (5-11 jaar), 27 adolescenten (12-17 jaar) en 13 volwassenen (18-30 jaar) behandeld. In cohort R1 was 64,3% vrouw en in cohort R2 was 65,9% man. In cohort R1 had 64,3% ziekte van stadium IIA bij aanvang van het onderzoek en in cohort R2 had 25%, 22,7% en 25% respectievelijk ziekte van stadium IIA, IIB en IVA bij aanvang van het onderzoek. De gemiddelde Karnofsky- en Lansky-prestatiestatus was > 95% in beide cohorten. In cohort R1, had 82,1% een tijd vanaf het einde van eerdere behandeling tot recidief van ≥ 12 maanden. In cohort R2, had 36,4% een tijd vanaf het einde van eerdere behandeling tot recidief van < 3 maanden en had 40,9% een tijd vanaf het einde van eerdere behandeling tot recidief van ≥ 3 maanden tot < 12 maanden. Van de proefpersonen in cohort R1 had 96,4% een recidief na een eerdere behandellijn, terwijl in cohort R2 in het algemeen een gelijke verdeling was tussen een recidief (45,5%) en een refractaire respons (54,5%) op een eerdere behandellijn.

Alle patiënten in cohort R1 en R2 hadden een eerdere antikankerbehandeling gehad. De vaakst voorkomende eerdere antikankerbehandeling was OEPA/COPDAC in zowel cohort R1 (42,9%) als cohort R2 (45,5%).

De kenmerken bij baseline en eerdere kankerbehandelingen van behandelde pediatrische patiënten kwamen overeen met die van alle behandelde patiënten in CA209744.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 45.

Tabel 45: Werkzaamheidsresultaten (CA209744)

	Cohort R1 Laag risico op recidief		Cohort R2 Standaard risico op recidief	
	Alle behandelde patiënten (n = 28)	Behandelde pediatrische patiënten (n = 18)	Alle behandelde patiënten (n = 44)	Behandelde pediatrische patiënten (n = 31)
Complete metabole respons voorafgaand aan consolidatie^{a,b}				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
95%-BI	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Totaal responspercentage na 4 cycli inductie^c				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
95%-BI	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Complete metabole respons, n (%)				
	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Gedeeltelijke metabole respons, n (%)				
	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

^a De noemer is het aantal patiënten van wie de respons kan worden beoordeeld. Van alle behandelde patiënten/behandelde pediatrische patiënten kon de respons worden beoordeeld.

Zes patiënten in cohort R1 en 11 patiënten in cohort R2 kregen brentuximab vedotin in combinatie met bendamustine als intensiveringschemotherapie voorafgaand aan consolidatie, omdat ze geen CMR bereikten na 4 cycli inductie met nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin.

^b In cohort R1, gingen 22 patiënten verder naar consolidatie met RT-behandeling binnen het onderzoek. In cohort R2 ondergingen 41 patiënten HDCT + ASCT als consolidatie (32 binnen het onderzoek en 9 buiten het onderzoek, naar het inzicht van de hoofdonderzoeker).

^c De noemer is het aantal proefpersonen dat beoordeeld kon worden na 4 cycli nivolumab + 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 kwamen voor lokale behandeling met curatieve intentie (operatie of radiotherapie met of zonder chemotherapie) en die ziekteprogressie vertoonden tijdens of binnen 6 maanden na een platina bevattende behandeling en die een ECOG-performance-status hadden van 0 of 1. Voorafgaande platina bevattende behandeling werd toegediend in de adjuvante, neo-adjuvante, primaire, terugkerende 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, terugkerende of gemetastaseerde nasofarynxkanker, plaveiselcelcarcinoom met onbekende primaire speekselklier- of niet-plaveiselcelhistologieën (bijv. melanoom op slijmvliezen), of actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor behandeling indien zij neurologisch gezien minstens 2 weken voor deelname terug op baseline-niveau waren, en ofwel geen corticosteroiden meer gebruikten, of op een stabiel of afbouwend doseerschema van < 10 mg dagelijkse prednison-equivalenten 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 subgroepenanalyses werden uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen per vooraf gespecificeerde tumor-PD-L1-expressieniveaus van 1%, 5% en 10%.

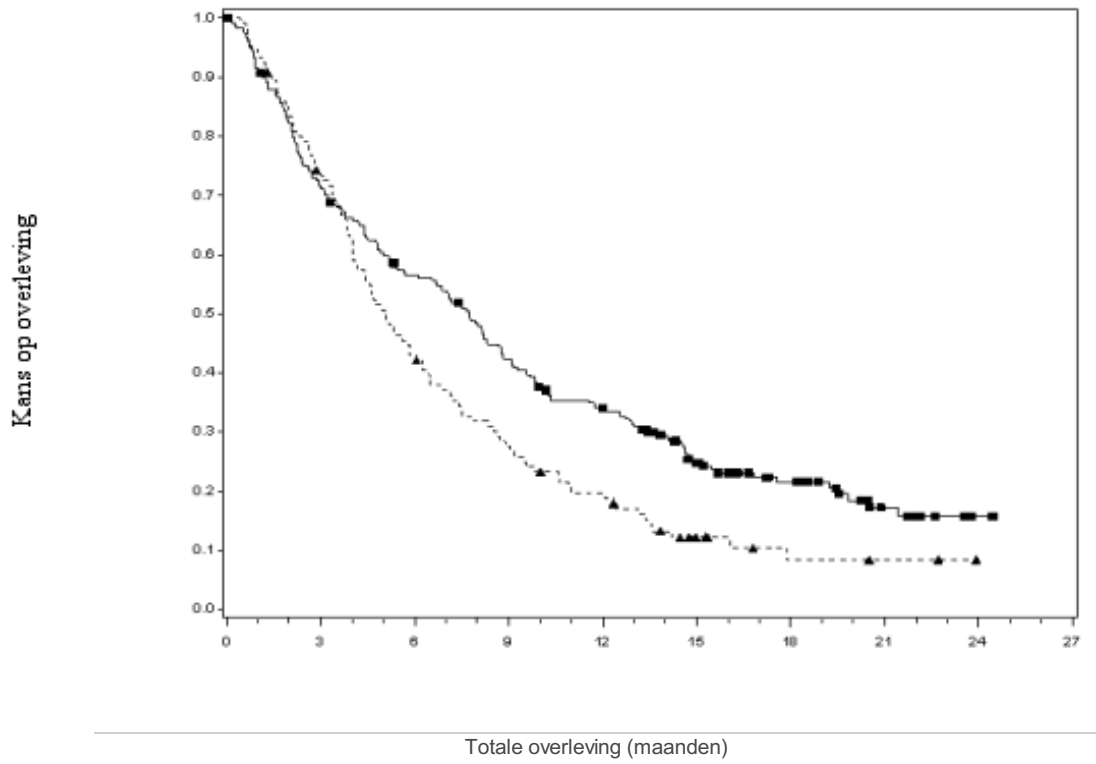
Voor aanvang van de studie werden systematisch samples van tumorweefsel genomen voor randomisatie om vooraf geplande werkzaamheidsanalyses uit te voeren op basis van tumor-PD-L1-expressie. Tumor-PD-L1-expressie werd bepaald met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

De kenmerken bij *baseline* waren bij aanvang 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-statusscore 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 of meer 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-curves voor OS zijn weergegeven in figuur 23.

Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 46.

Figuur 23: Kaplan-Meier-curves van OS (CA209141)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Keuze van de onderzoeker

121 88 51 32 22 9 4 3 0

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

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

Tabel 46: Werkzaamheidsresultaten (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	keuze van de onderzoeker (n = 121)
Totale overleving		
Events	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazardratio ^a		0,71
(95%-BI)		(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)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Percentage (95%-BI) na 18 maanden	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
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)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Percentage (95%-BI) na 12 maanden	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)
Bevestigde objectieve respons^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95%-BI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Oddsratio (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 cetuximab; 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 47).

Tabel 47: 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-hocanalyse 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 48). Door het kleine aantal patiënten in de subgroepen en exploratieve aard van de analyse, kunnen er geen conclusies worden getrokken uit deze gegevens.

Tabel 48: 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 keuze van de onderzoeker)	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", "middelmatig", en "zeldzaam" op basis van de beoordeling van de patholoog. De groepen "grote hoeveelheden" en "middelmatig" werden samengevoegd om de "veelvoorkomend" groep te definiëren.

Patiënten met een door de onderzoeker beoordeelde primaire locatie van orofaryngeale kanker werden getest op HPV (bepaald met p16 immunohistochemie [IHC]). OS voordeel werd waargenomen ongeacht HPV-status (HPV-positief: HR = 0,63; 95%-BI: 0,38, 1,04, HPV-negatief: HR = 0,64; 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 degenen die waren toegewezen aan de keuzetherapie van de onderzoeker significante verslechtering vertoonden in functioneren (bijv. fysiek, rol en sociaal) en van de gezondheidsstatus evenals 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.

Gevorderd urotheelcarcinoom

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 stadiëeringscriterium 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). Tumorcel-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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 1%. DFS werd gedefinieerd als de tijd tussen de datum van randomisatie en de datum van de eerste gedocumenteerde 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 bij baseline waren over het algemeen gelijk verdeeld over de behandelgroepen. Bij patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1% was de mediane leeftijd 66 jaar (spreiding: 34-92 jaar), 76% was man en 76% was wit. Tweeëntachtig procent 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-performance-status 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 ≥ 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 vs. 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 was gecensureerd voor nieuwe anti-kankerbehandelingen. 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 ≥ 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 49 en figuur 24.

Tabel 49: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumorcel-PD-L1 ≥ 1% (CA209274)

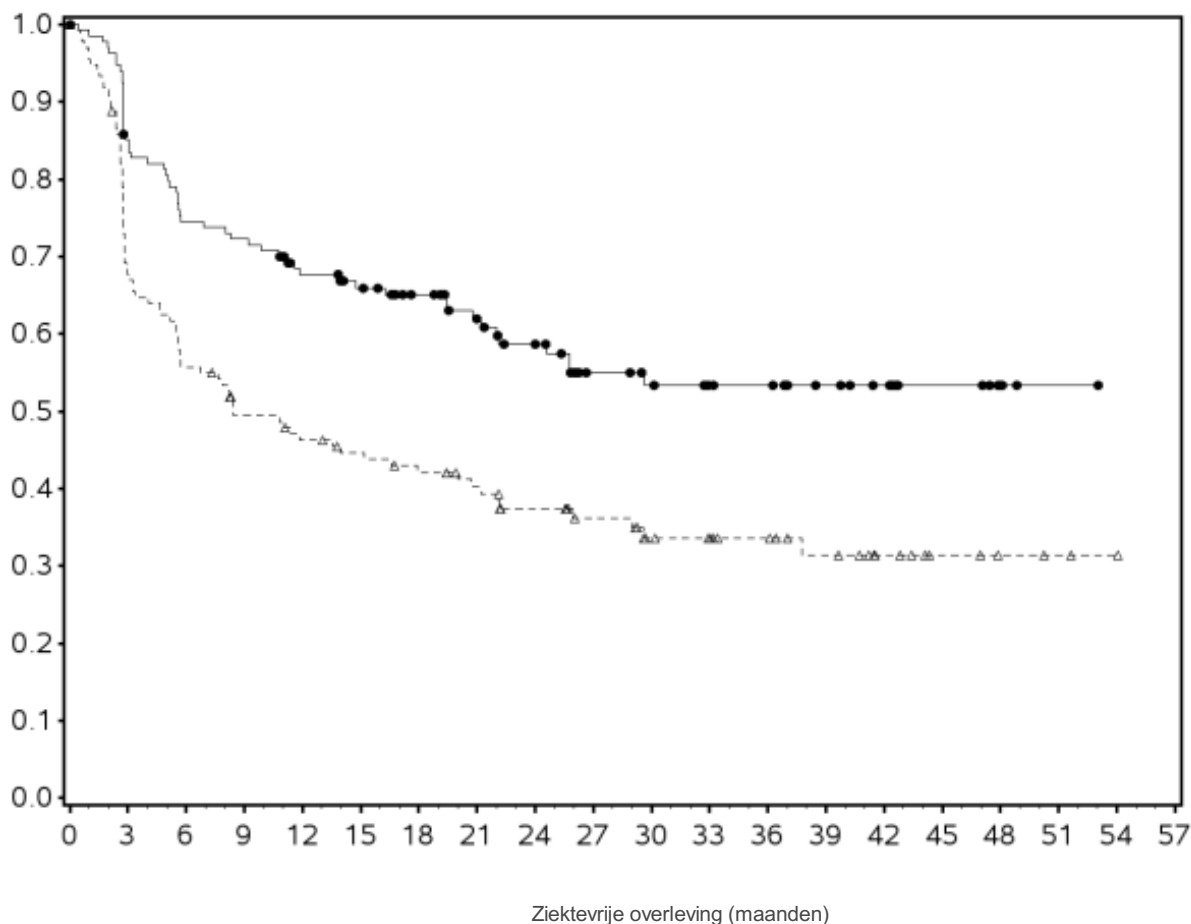
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Ziektevrije overleving	Minimale follow-up 11,4 maanden	
Events (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediaan (95%-BI) (maanden) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
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 24: Kaplan-Meier-curves van DFS bij patiënten met tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1% (CA209274)



Ziektevrije overleving (maanden)

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.v.t. (22,11, n.v.t.)

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.

Gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek naar nivolumab in combinatie met chemotherapie vs. chemotherapie (CA209901)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine gevolgd door monotherapie met nivolumab werden geëvalueerd in een gerandomiseerd open-label onderzoek CA209901 bij patiënten die in aanmerking kwamen voor cisplatine met inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. In het onderzoek werden patiënten (18 jaar en ouder) opgenomen met histologisch of cytologisch bewijs van gemetastaseerd of chirurgisch inoperabel overgangselcarcinoom (TCC) van het urotheel met betrokkenheid van het nierbekken, de urineleider, de blaas of de urinebuis, die in aanmerking kwamen voor cisplatine en gemcitabine. Kleine histologische varianten ($< 50\%$ van totaal) waren

aanvaardbaar (TCC moet de dominante histologie zijn geweest). Alle patiënten moesten met computertomografie (CT) of magnetische kernspinresonantie (MRI, *magnetic resonance imaging*) meetbare ziekte hebben volgens de RECIST 1.1-criteria. Er was geen eerdere systemische antitankerbepaling voor gemetastaseerd of chirurgisch inoperabel urotheelcarcinoom toegestaan. Eerdere neoadjuvante chemotherapie of eerdere adjuvante platina bevattende chemotherapie na radicale cystectomie waren toegestaan, mits de terugkeer van ziekte ≥ 12 maanden na afronding van de behandeling plaatsvond. Eerdere intravesicale therapie was toegestaan indien deze ten minste 4 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling was afgerond. Bestralingstherapie (met of zonder chemotherapie) met een curatief oogmerk was toegestaan indien de behandeling ≥ 12 maanden voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek was afgerond. Palliatieve radiotherapie was toegestaan zolang deze ten minste 2 weken voorafgaand aan de behandeling was afgerond.

In totaal werden 608 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine (n = 304) of behandeling met cisplatine en gemcitabine (n = 304). Randomisatie werd gestratificeerd op PD-L1-status van de tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ of onbepaald) en levermetastasen (ja vs. nee). De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 32 tot 86), waarbij 51% van de patiënten ≥ 65 jaar was en 12% van de patiënten ≥ 75 jaar, 23% van de patiënten was Aziatisch, 72% was wit, 0,3% was zwart, 77% was man, 23% was vrouw. ECOG-performance-status bij baseline was 0 (53%) of 1 (46%). Patiënten in de arm met nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine werden behandeld met 360 mg nivolumab iedere drie weken, in combinatie met cisplatine en gemcitabine gedurende maximaal 6 cycli, waarna patiënten nivolumab monotherapie 480 mg kregen elke 4 weken gedurende in totaal maximaal 24 maanden. Patiënten kregen gemcitabine in een dosis van 1.000 mg/m² i.v. gedurende 30 minuten op dag 1 en 8 van de 3-weekse behandelcyclus en cisplatine in een dosis van 70 mg/m² i.v. gedurende 30 tot 120 minuten op dag 1 van de 3-weekse behandelcyclus. In totaal zijn 92 patiënten (49 in de arm met nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine en 43 in de arm met cisplatine en gemcitabine) overgestapt van cisplatine naar carboplatine na ten minste één cyclus met cisplatine.

Het onderzoek toonde een statistisch significant voordeel aan in OS en PFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar nivolumab in combinatie met cisplatine en gemcitabine in vergelijking met alleen cisplatine en gemcitabine. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 50 en figuur 25 en 26.

Tabel 50: Werkzaamheidsresultaten (CA209901)

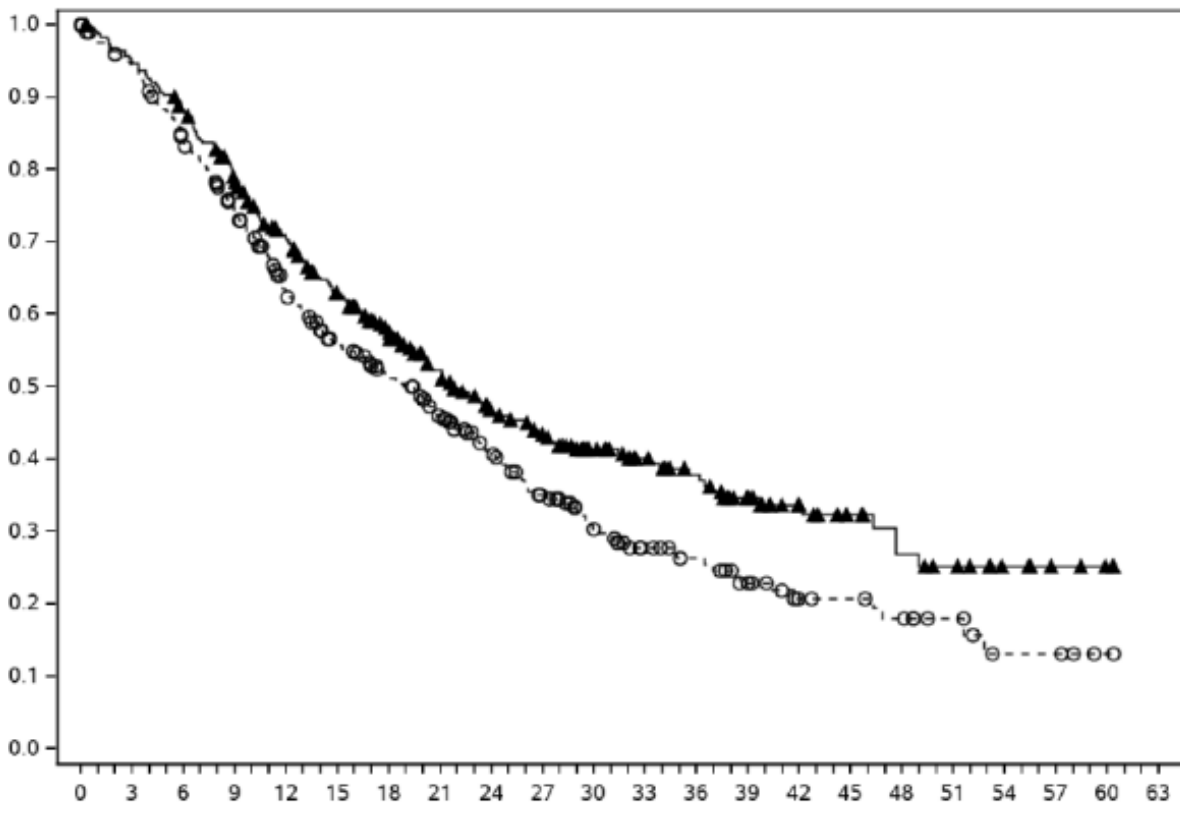
	nivolumab en chemotherapie met cisplatine en gemcitabine (n = 304)	chemotherapie met cisplatine en gemcitabine (n = 304)
Totale overleving^a		
Events	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,78 (0,63, 0,96)	
p-waarde ^c	0,0171	
Progressievrije overleving^a		
Events	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
p-waarde ^c	0,0012	
Objectieve respons		
Responders	175 (57,6)	131 (43,1)
(95%-BI)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

a Op basis van Kaplan-Meier-schattingen

b Gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

c Tweezijdige p-waarde van gestratificeerde log-rank test.

Figuur 25: Kaplan-Meier-curves van OS (CA209901)



Totale overleving (maanden)

Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie met gemcitabine en cisplatine

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Chemotherapie met gemcitabine en cisplatine

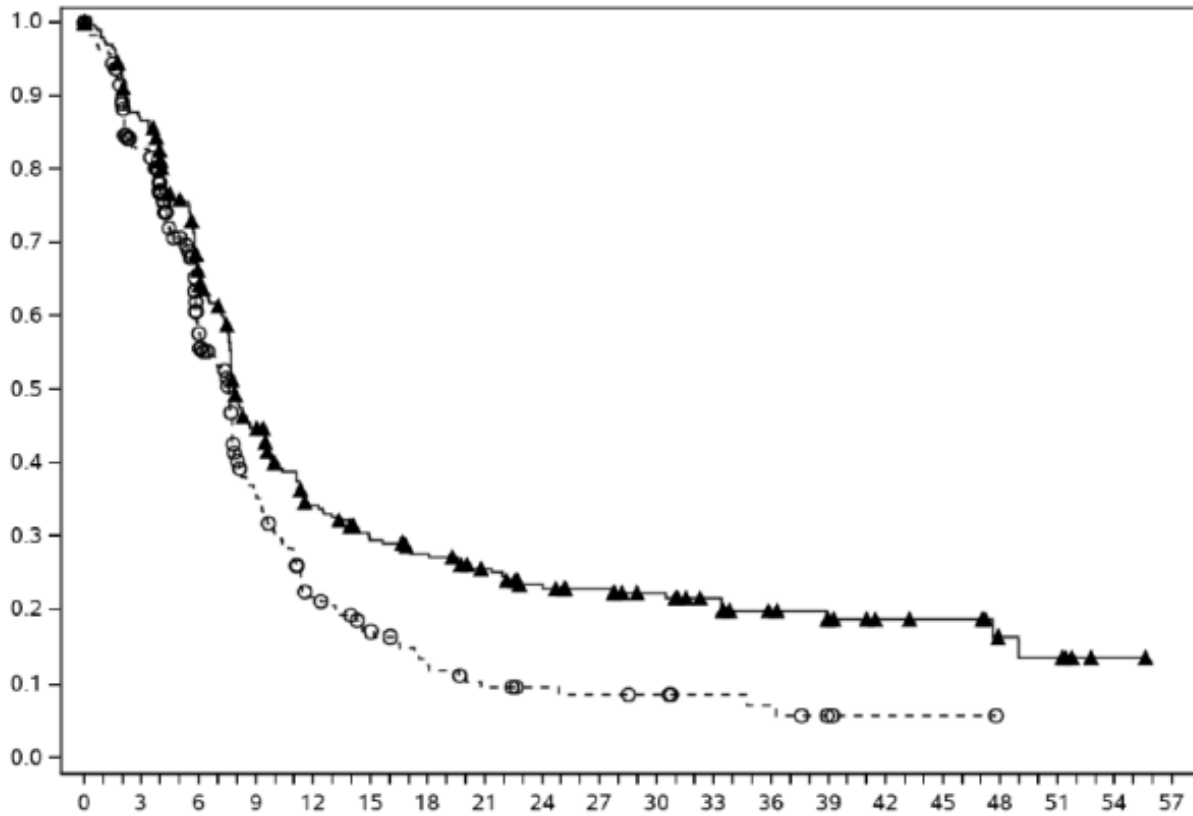
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲— Nivolumab + chemotherapie met gemcitabine en cisplatine (events: 172/304), mediaan en 95%-BI: 21,72 (18,63, 26,38)

- -□- - - Chemotherapie met gemcitabine en cisplatine (events: 193/304), mediaan en 95%-BI: 18,85 (14,72, 22,44)

Op basis van klinische data cut-off: 09 mei 2023, minimale follow-up van 7,4 maanden

Figuur 26: Kaplan-Meier-curves voor PFS (CA209901)



Progressievrije overleving (maanden)

Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie met gemcitabine en cisplatine

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Chemotherapie met gemcitabine en cisplatine

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

—▲— Nivolumab + chemotherapie met gemcitabine en cisplatine (events: 211/304), mediaan en 95%-BI: 7,92 (7,62, 9,49)

---□--- Chemotherapie met gemcitabine en cisplatine (events: 191/304), mediaan en 95%-BI: 7,56 (6,05, 7,75)

Op basis van klinische data cut-off: 09 mei 2023, minimale follow-up van 7,4 maanden

De primaire analyse van PFS omvatte censurering voor nieuwe antikankerbehandeling voorafgaand aan ziekteprogressie (tabel 50). Resultaten voor PFS met en zonder censurering voor nieuwe antikankerbehandeling voorafgaand aan ziekteprogressie waren consistent.

Open-label fase 2-onderzoek (CA209275)

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 3 mg/kg als een enkelvoudig middel voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom werden onderzocht in een multicenter, open-label, single-arm fase 2-onderzoek (CA209275). In de studie werden patiënten onderzocht (18 jaar of ouder) die ziekteprogressie hadden tijdens of na platina bevattende chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde zieke of die ziekteprogressie hadden binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platina bevattende chemotherapie. Patiënten hadden een ECOG-performance-status score van 0 of 1 en werden geïncludeerd ongeacht tumor-PD-L1-status. Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale 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 51: 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)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	26,1 (20,9, 31,5)
Totale overleving^c	
Events (%)	154 (57)
Mediaan (95%-BI) maanden	8,6 (6,05, 11,27)
Percentage (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)
Percentage (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)

“+” 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 een lage (bijv. < 1%) tot geen tumor-PD-L1-expressie, andere patiëntkarakteristieken (bijv. levermetastasen, viscerale metastasen, baseline hemoglobine < 10 g/dl en ECOG-performance-status = 1) mogelijk kunnen 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.

dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom

Open-label onderzoek naar nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. chemotherapie bij patiënten met dMMR of MSI-H CRC die in de gemetastaseerde setting nog geen behandeling hebben gekregen

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 240 mg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg iedere 3 weken, met een maximum van 4 doses, gevolgd door nivolumab als monotherapie van 480 mg iedere 4 weken in de eerstelijnsbehandeling van inoperabele of gemetastaseerde CRC met bekende MSI-H of dMMR-status van de tumor werden beoordeeld in een gerandomiseerd, meerarmig, open-label, fase 3-onderzoek (CA2098HW). Onderzoeksbehandelarmen waren nivolumab als monotherapie, nivolumab in combinatie met ipilimumab, of chemotherapie naar de keuze van de onderzoeker. MSI-H- of dMMR-tumorstatus werd bepaald in overeenstemming met de lokale praktijkstandaard aan de hand van PCR-, NGS- of IHC-assays. Centrale beoordeling van MSI-H-status met een PCR (Idylla MSI)-test en dMMR-status met IHC (Omnis MMR)-test werd achteraf uitgevoerd op patiënttumormonsters die werden gebruikt voor lokale MSI-H/dMMR-statusbepaling. Patiënten met bevestigde MSI-H/dMMR-status door middel van een van beide centrale tests vormden de populatie voor primaire werkzaamheid. Patiënten met hersenmetastasen die symptomatisch waren, die een actieve auto-immuunziekte hadden, systemische corticosteroïden of immunosuppressiva gebruikten of die waren behandeld met checkpointremmers, werden van het onderzoek uitgesloten. Randomisatie werd gestratificeerd op tumorlocatie (rechts vs. links). Patiënten die waren gerandomiseerd naar de chemotherapiearm, konden de combinatie van nivolumab plus ipilimumab krijgen bij progressie zoals beoordeeld door BICR.

In totaal werden 303 niet eerder behandelde patiënten in de gemetastaseerde setting gerandomiseerd naar het onderzoek, waaronder 202 patiënten naar nivolumab in combinatie met ipilimumab en 101 patiënten naar chemotherapie. Van deze patiënten hadden er 255 centraal bevestigde MSI-H/dMMR-status, 171 in de arm voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en 84 in de chemotherapiearm. Patiënten in de arm voor nivolumab plus ipilimumab kregen iedere 3 weken 240 mg nivolumab in combinatie met iedere 3 weken 1 mg/kg ipilimumab, met een maximum van 4 doses, gevolgd door iedere 4 weken 480 mg nivolumab als monotherapie. Patiënten in de chemotherapiearm kregen: mFOLFOX6 (oxaliplatine, leucovorine en fluorouracil) met of zonder bevacizumab of cetuximab: oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² en fluorouracil bolus van 400 mg/m² gevolgd door fluorouracil 2.400 mg/m² gedurende 46 uur iedere 2 weken. Bevacizumab 5 mg/kg of cetuximab 500 mg/m², toegediend voorafgaand aan mFOLFOX6 iedere 2 weken; of FOLFIRI (irinotecan, leucovorine en fluorouracil) met of zonder bevacizumab of cetuximab: irinotecan 180 mg/m², leucovorine 400 mg/m² en fluorouracil bolus van 400 mg/m² en fluorouracil 2.400 mg/m² gedurende 46 uur iedere 2 weken. Bevacizumab 5 mg/kg of cetuximab 500 mg/m² toegediend voorafgaand aan FOLFIRI iedere 2 weken. De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of – voor nivolumab in combinatie met ipilimumab – tot maximaal 24 maanden. Patiënten die de combinatiebehandeling staakten vanwege een bijwerking die aan ipilimumab werd toegeschreven, mochten de behandeling met nivolumab als monotherapie voortzetten. Tumorbeoordelingen volgens RECIST v1.1 werden iedere 6 weken uitgevoerd gedurende de eerste 24 weken, daarna iedere 8 weken tot week 96, daarna iedere 16 weken tot week 146, en daarna iedere 24 weken.

De kenmerken bij baseline van alle gerandomiseerde patiënten die nog niet waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte waren als volgt: de mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 21 tot 87), waarvan 46% ≥ 65 jaar en 18% ≥ 75 jaar; 46% was man en 86% was wit. De ECOG-prestatie-status bij baseline was 0 (54%) en ≥ 1 (46%); de tumorlocatie was bij 68% van de patiënten de rechterkant en bij 32% de linkerkant, en bij 39 van de 223 patiënten met een bekende status was het Lynch-syndroom bevestigd. De kenmerken bij baseline van de patiënten die nog niet waren behandeld voor gemetastaseerde ziekte met centraal bevestigde MSI-H/dMMR, waren consistent met alle gerandomiseerde patiënten die niet eerder waren behandeld. Van de 101 patiënten die waren gerandomiseerd naar chemotherapie, kregen er 88 chemotherapie volgens protocol, inclusief oxaliplatine bevattende regimes (58%) en irinotecan bevattende regimes (42%). Daarnaast kregen 66 patiënten een doelgericht middel ('targeted agent'), ofwel bevacizumab (64%) of cetuximab (11%).

Een primair eindpunt voor de werkzaamheid van het onderzoek was door BICR beoordeelde PFS volgens RECIST 1.1. Andere werkzaamheidsmaten waren onder meer ORR, beoordeeld door BICR, OS en duur van de respons.

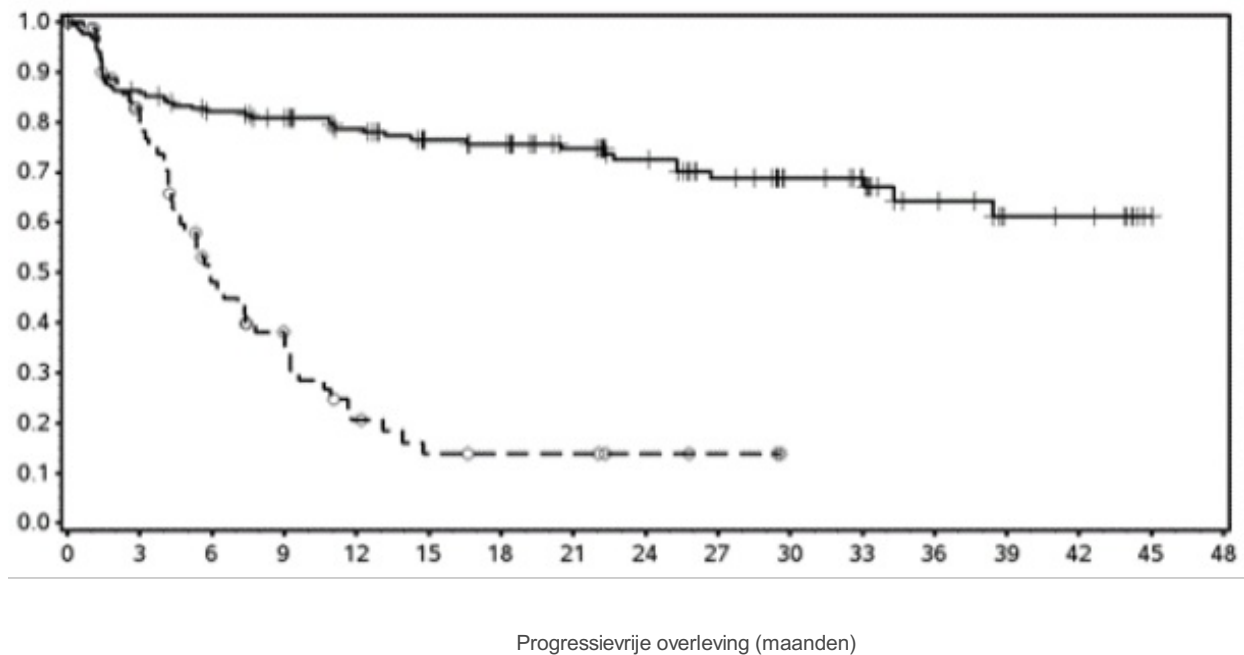
Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt bij de geplande interim analyse, die een statistisch significante verbetering liet zien bij door BICR beoordeelde PFS bij patiënten met centraal bevestigde MSI-H/dMMR in de arm voor nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken met de arm voor chemotherapie. De door BICR beoordeelde PFS-resultaten worden weergegeven in tabel 52 en figuur 27. Op het moment van deze interimanalyse waren de andere eindpunten, waaronder de gegevens van de arm voor nivolumab als monotherapie, niet getest vanwege een testhiërarchie.

Tabel 52: Werkzaamheidsresultaten in eerstelijns MSI-H/dMMR centraal bevestigde CRC (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	chemotherapie (n = 84)
Progressievrije overleving		
Events	48 (28%)	52 (62%)
Hazardratio	0,21	
95%-BI	(0,14; 0,32)	
p-waarde ^b	< 0,0001	
Mediaan (95%-BI) (maanden)	NR (38,4, NR)	5,9 (4,4; 7,8)

a Mediane follow-up van 31,5 maanden (spreiding: 6,1 tot 48,4 maanden).
b Op basis van een gestratificeerde 2-zijdige log-rank-test.

Figuur 27: Kaplan-Meier-curve van PFS bij eerstelijnspatiënten met MSI-H/dMMR centraal bevestigde CRC (CA2098HW)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chemotherapie

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Chemotherapie (events: 48/171), mediaan en 95%-BI: n.v.t. (38,44, n.v.t.)

--- □ --- Nivolumab+ipilimumab (events: 52/84), mediaan en 95%-BI: 5,85 (4,37; 7,79)

Open-label onderzoek naar nivolumab in combinatie met ipilimumab voor dMMR of MSI-H CRC bij patiënten die eerder werden behandeld met fluoropyrimidine bevattende combinatiechemotherapie

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 1 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 na, of die eerdere behandeling met fluoropyrimidine en oxaliplatine of irinotecan niet konden verdragen. 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-statusscore 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 werden 119 patiënten behandeld 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. Het primaire eindpunt was ORR zoals vastgesteld door de onderzoeker. De secundaire uitkomstmaten 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% \geq 65 jaar en 9% \geq 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 fluorouracil 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 53.

Tabel 53: 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 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 \geq 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-performance-status (0 vs. 1) en aantal organen met metastasen (\leq 1 vs. \geq 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 dag 1 en 15, fluorouracil 800 mg/m²/dag intraveneus toegediend op dag 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 dag 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 gelijk verdeeld over de behandelgroepen. Bij de patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1%, was de mediane leeftijd 63 jaar (spreiding: 26-85), 8,2% was \geq 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 bij patiënten met een tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 54.

Tabel 54: 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)
Totaal responspercentage, n (%)^e		
(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)
Spreading	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.

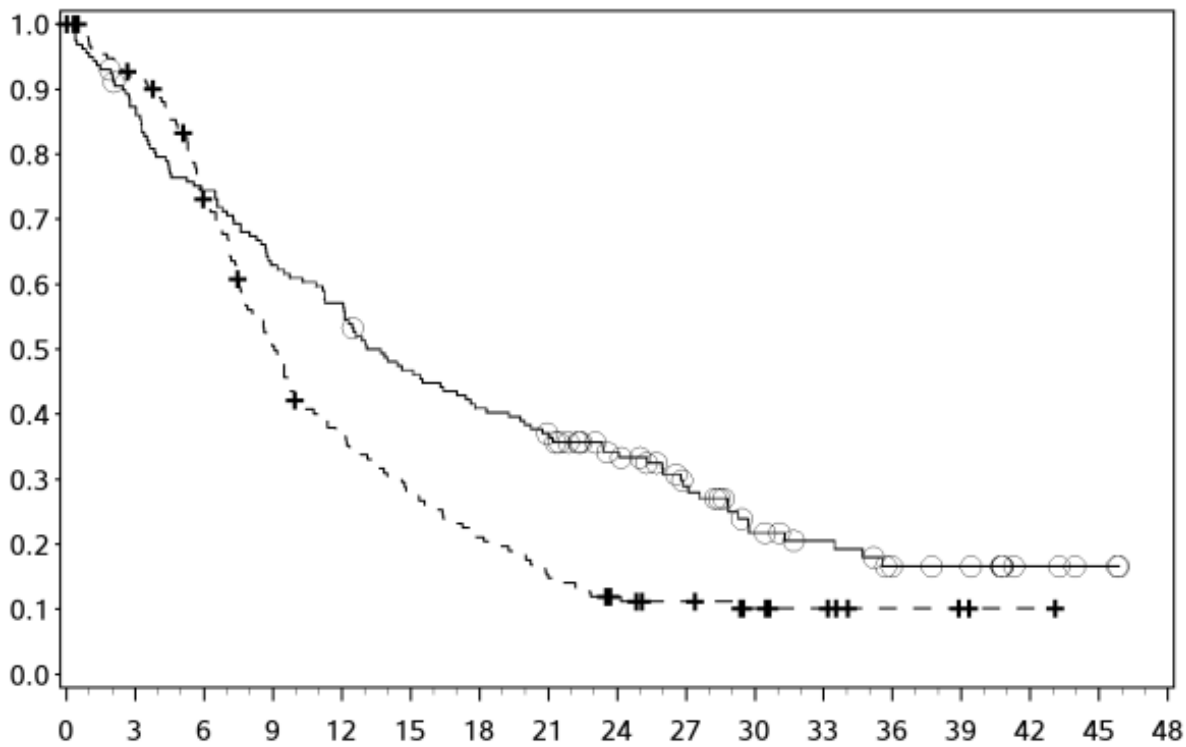
d Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

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 28.

Figuur 28: Kaplan-Meier-curves van OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 ≥ 1% (CA209648)



Totale overleving (maanden)

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 omvatten 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 55.

Tabel 55: 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)	(45,1, 61,1)	(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.

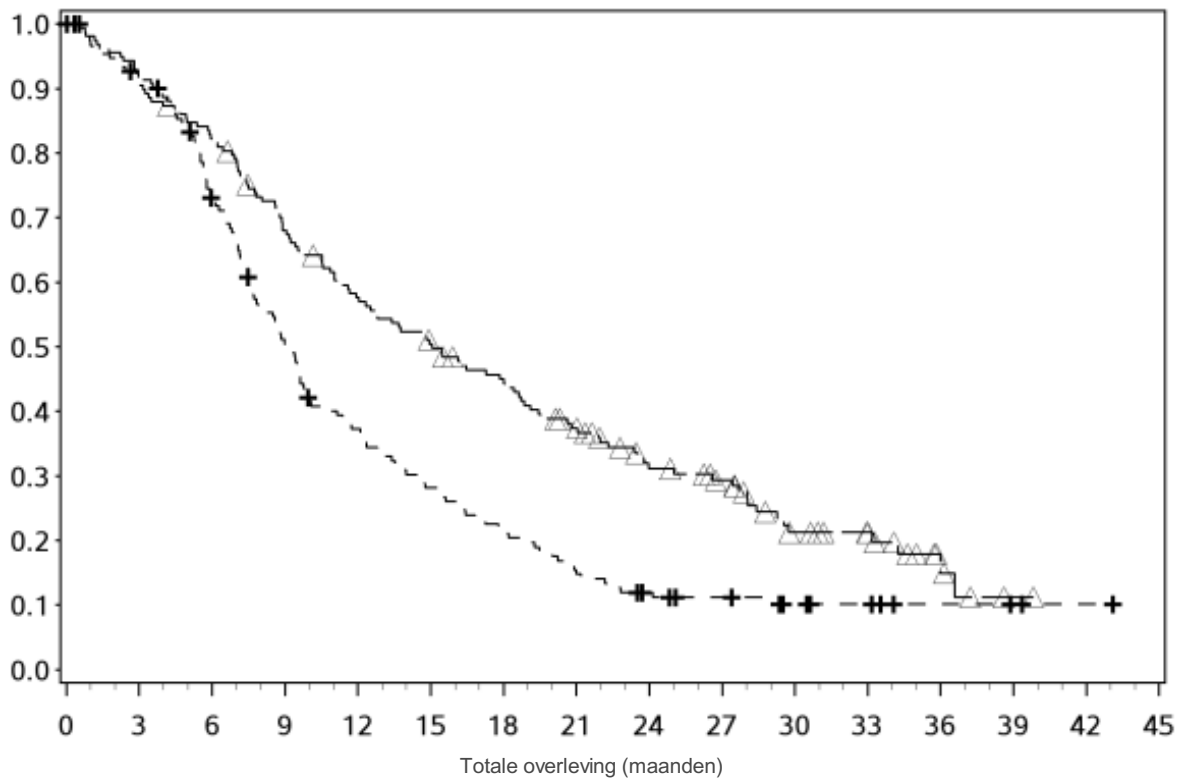
d Gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen.

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 figuur 29 en 30.

Figuur 29: Kaplan-Meier-curves van OS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 ≥ 1% (CA209648)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab + chemotherapie

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

Chemotherapie

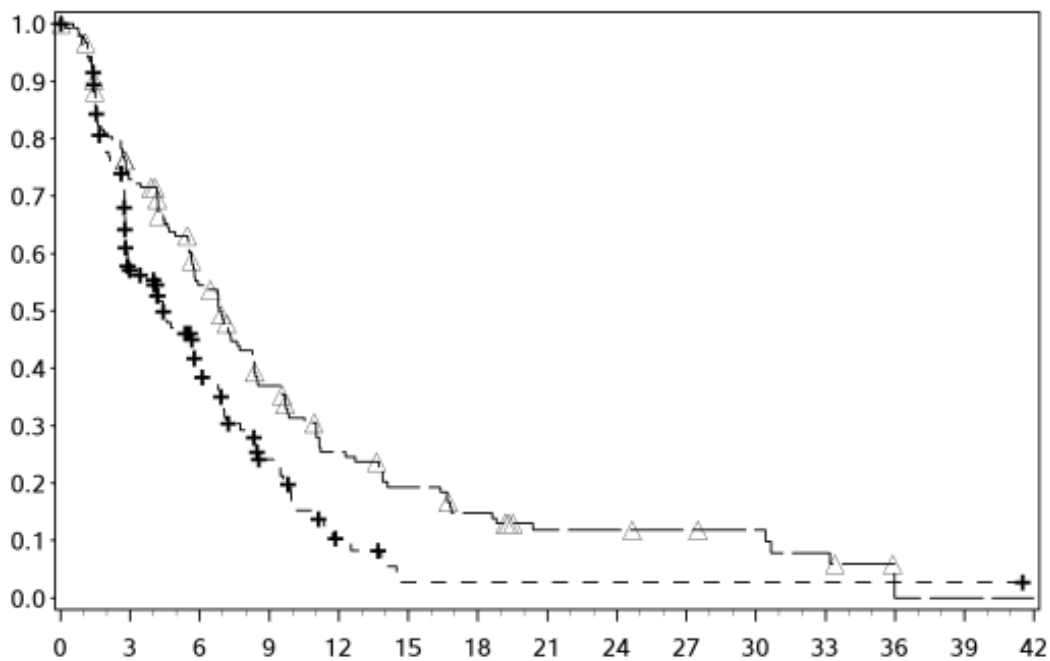
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- 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 30: Kaplan-Meier-curves van PFS bij patiënten met tumorcel-PD-L1 ≥ 1% (CA209648)



Progressievrije overleving (maanden)

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

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) werden 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 platina bevattende combinatiebehandeling. Patiënten werden geïnccludeerd ongeacht PD-L1-expressieniveau van de tumor. Patiënten die refractair of intolerant waren op een behandeling met taxaan, 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 taxaanchemotherapie: iedere 3 weken docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intraveneus toegediend 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 (≤ 1 vs. ≥ 2) en PD-L1-expressie van de tumor (≥ 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, die 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 zou zijn ter preventie van ernstige complicaties die zijn geassocieerd met ziekteprogressie (bijv. hersenmetastasen). De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was OS. Belangrijke secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren ORR zoals beoordeeld door de onderzoeker en PFS. Additionele vooraf gespecificeerde subgropanalyses 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 gelijk 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 taxaanchemotherapie. Werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 56 en figuur 31.

Een groter deel van de patiënten in de nivolumab-arm is in de eerste 2,5 maanden 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 56: 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}		
(95%-BI)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (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.

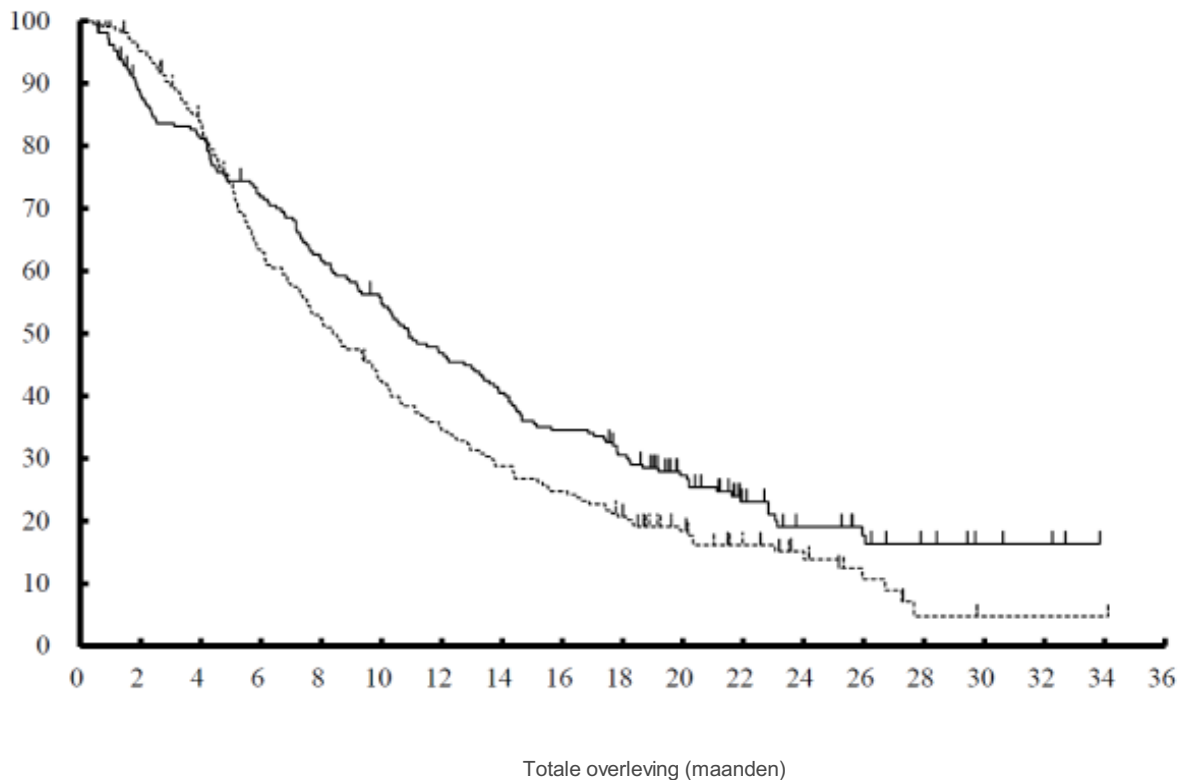
b Op basis van een gestratificeerd proportioneel hazards model.

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 31: Kaplan-Meier-curves 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 taxaanchemotherapie-armen, in de tumor-PD-L1 positieve subgroep. 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.

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 werden 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.

De kenmerken bij *baseline* waren bij aanvang gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 62 jaar (spreiding: 26-86) met 36% ≥ 65 jaar en 5% ≥ 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 vs. 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 57 en figuur 32.

Tabel 57: Werkzaamheidsresultaten (CA209577)

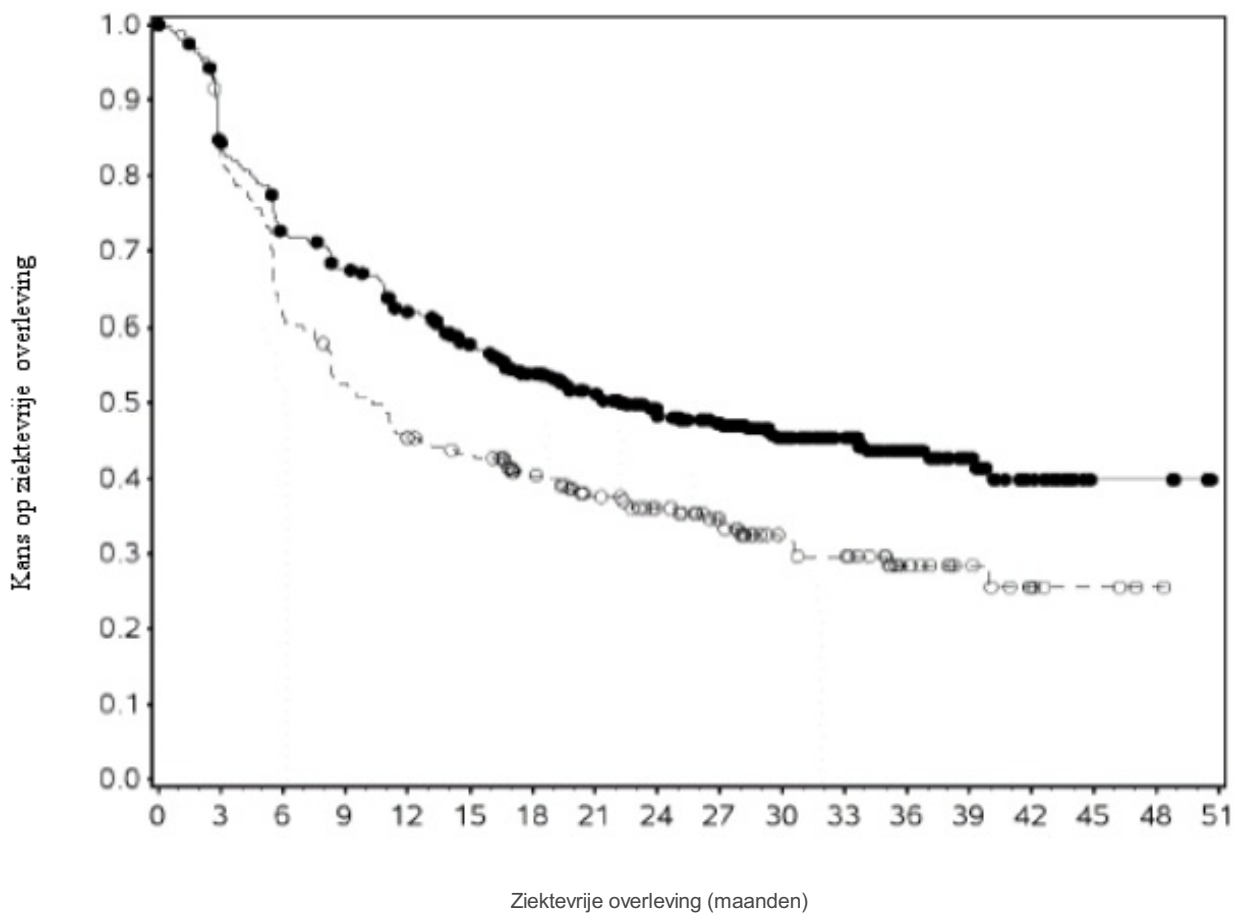
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Ziektevrije overleving^a met een minimale follow-up van 14 maanden^c		
Events (%)	268 (50)	171 (65)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Mediaan (95%-BI) (maanden)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Percentage (95%-BI) na 6 maanden	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 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 32: 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

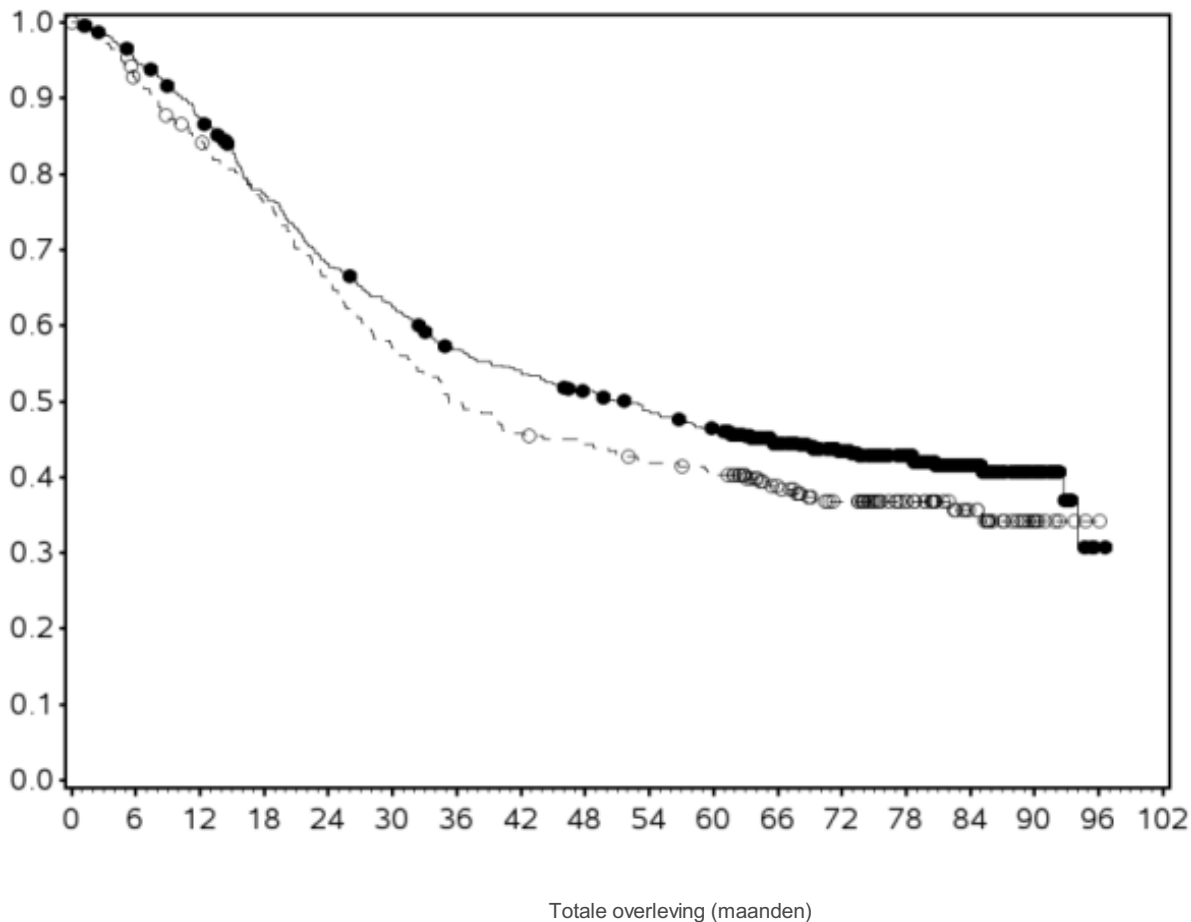
—□— Nivolumab (events: 268/532), mediaan en 95%-BI: 22,41 (16,95, 33,64)

- - -□- - - 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

Bij de laatste OS-analyse met een minimale follow-up van 60 maanden was de HR voor OS 0,85 (95,87%-BI: 0,70; 1,04), p-waarde = 0,1064. De mediane OS was 51,71 (95%-BI: 41,03; 61,63) maanden in de nivolumab-arm vergeleken met 35,25 (95%-BI: 30,72; 48,76) maanden in de placebo-arm. De Kaplan-Meier-curves voor OS met een minimale follow-up van 60 maanden zijn weergegeven in figuur 33.

Figuur 33: Kaplan-Meier-curves van OS (CA209577)



Nivolumab

532 501 460 402 354 325 292 278 261 244 230 185 150 111 59 22 1 0

Placebo

262 239 217 195 168 146 127 117 112 105 101 80 64 46 26 8 1 0

—□— Nivolumab (events: 299/532), mediaan en 95%-BI: 51,71 (41,03, 61,63)
 - - □ - - - Placebo (events: 162/262), mediaan en 95%-BI: 35,25 (30,72; 48,76)

Op basis van data cut-off: 17 december 2024, minimale follow-up van 60 maanden

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-statusscore 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, leucovorine en oxaliplatine) of CapeOX (capecitabine en oxaliplatine).

In totaal werden 1.581 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 (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m² en fluorouracil 400 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 en fluorouracil 1.200 mg/m² intraveneus toegediend

via een continue infusie gedurende 24 uur per dag of volgens 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 (oxaliplatine 130 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1 en capecitabine 1.000 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 \geq 5 was de mediane leeftijd 62 jaar (spreiding: 18-90), 11% was \geq 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 \geq 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 \geq 1 en bij alle gerandomiseerde patiënten; andere eindpunten waren ORR (BICR) bij PD-L1 CPS \geq 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 \geq 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 58 en figuur 34 en 35.

Tabel 58: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met PD-L1 CPS \geq 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)
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 respons, n^{d,e}		
(95%-BI)	(54,9, 65,0)	(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 van data cut-off: 04-jan-2021.

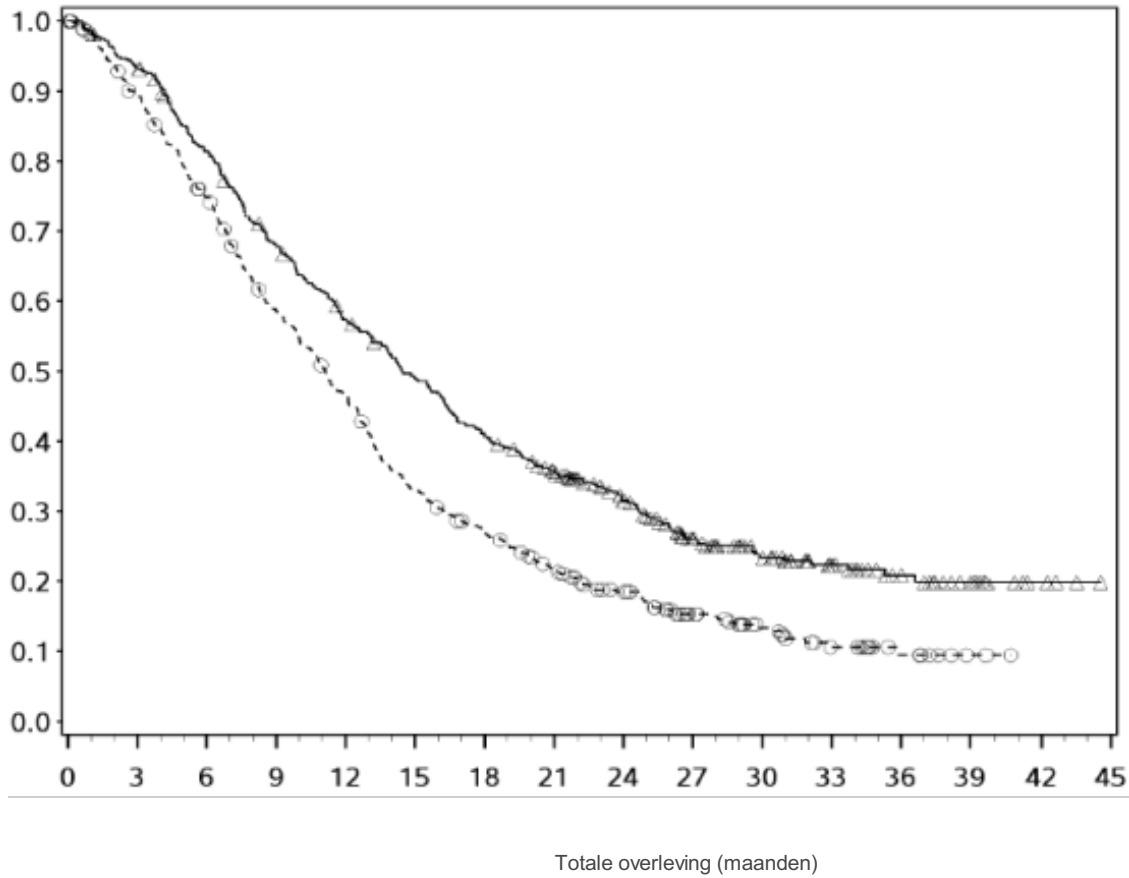
^b Op basis van een gestratificeerd long 'Cox proportional hazards'-model.

^c Kaplan-Meier-schatting.

^d Bevestigd door BICR.

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

Figuur 34: Kaplan-Meier-OS-curves van patiënten met PD-L1 CPS ≥ 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

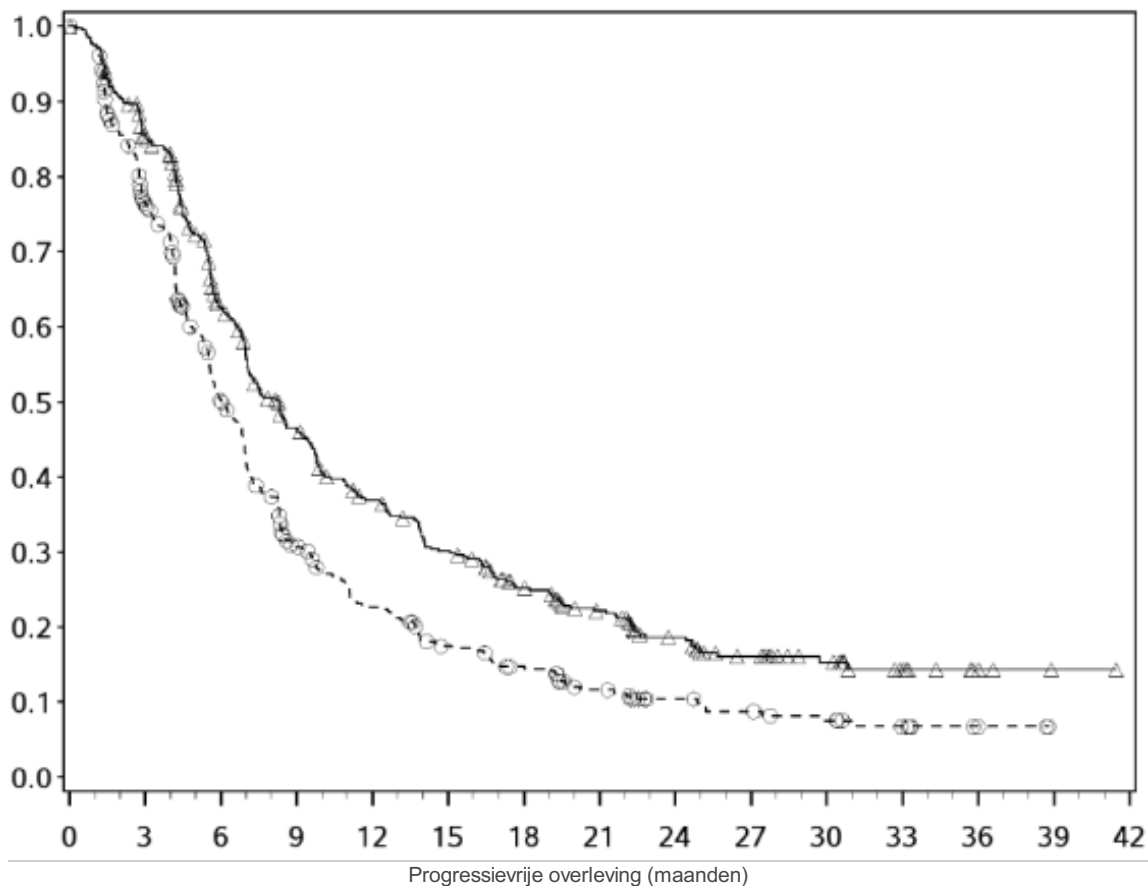
—△— Nivolumab + chemotherapie (events: 344/473), mediaan en 95%-BI: 14,42 (13,14, 16,26)

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

Minimale follow-up van 19,4 maanden

Figuur 35: Kaplan-Meier-PFS-curves bij patiënten met PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

0



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

Hepatocellulair carcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg iedere 3 weken, met een maximum van 4 doses, gevolgd door monotherapie met 480 mg nivolumab iedere 4 weken als eerstelijnsbehandeling van inoperabel of gevorderd hepatocellulair carcinoom (HCC), werden beoordeeld in een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label fase 3-onderzoek (CA2099DW). Aan het onderzoek namen volwassen patiënten (18 jaar of ouder) deel met histologisch bevestigd HCC, Child-Pugh klasse A, een ECOG-performance-status van 0 of 1 en geen eerdere systemische therapie voor gevorderde ziekte. Een oesofagogastroduodenoscopie voorafgaand aan de deelname was niet verplicht. Aan het onderzoek namen volwassenen deel bij wie de ziekte niet reageerde op of progressie vertoonde na chirurgische en/of locoregionale therapieën. Eerdere neo-adjuvante of adjuvante systemische therapie was toegestaan. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, hersen- of leptomeningeale metastasen, een eerdere levertransplantatie, een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie (in de 12 maanden voor de randomisatie), klinisch significante ascites, een medische aandoening waarvoor systemische immunosuppressie nodig is, een hiv-infectie of een actieve co-infectie met het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV) of HBV en het hepatitis D-virus (HDV), werden uitgesloten van het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd op etiologie (HBV vs. HCV vs. niet-viraal), macrovasculaire invasie en/of extrahepatische spreiding (aanwezig of afwezig) en alfafoetoproteïnewaarden (≥ 400 of < 400 ng/ml).

In totaal werden 668 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab ($n = 335$) of een behandeling naar keuze van de

onderzoeker (n = 333) met lenvatinib of sorafenib. In de arm van de keuze van de onderzoeker kregen 85% en 15% van de behandelde patiënten respectievelijk lenvatinib of sorafenib. Patiënten in de arm met nivolumab plus ipilimumab kregen iedere 3 weken 1 mg/kg nivolumab in combinatie met iedere 3 weken 3 mg/kg ipilimumab, met een maximum van 4 doses, gevolgd door iedere 4 weken 480 mg nivolumab als monotherapie. De patiënten in de arm van de keuze van de onderzoeker kregen ofwel dagelijks een orale dosis lenvatinib van 8 mg (bij een lichaamsgewicht < 60 kg) of 12 mg (bij een lichaamsgewicht ≥ 60 kg) ofwel tweemaal daags een orale dosis sorafenib van 400 mg. De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden. Patiënten die de combinatiebehandeling stakten vanwege een bijwerking die aan ipilimumab werd toegeschreven, mochten de behandeling met nivolumab als monotherapie voortzetten. Tumorbeoordelingen werden uitgevoerd bij *baseline*, na de randomisatie in week 9 en week 16, daarna elke 8 weken tot aan 48 weken, en daarna elke 12 weken tot er ziekteprogressie optrad, de behandeling werd gestaakt of een daaropvolgende therapie werd gestart.

De kenmerken bij *baseline* waren over het algemeen gelijk verdeeld over de behandelgroepen. De mediane leeftijd was 66 jaar (spreiding: 20-89). Daarbij was 53% van de patiënten ≥ 65 jaar en 16% van de patiënten ≥ 75 jaar, 53% van de patiënten was wit, 44% was Aziatisch, 2,2% was zwart en 82% was man. De ECOG-performance-status bij *baseline* was 0 (71%) of 1 (29%). Vierendertig procent (34%) van de patiënten had een HBV-infectie, 28% had een HCV-infectie en bij 36% werd geen bewijs van een HBV- of HCV-infectie gevonden. Negentien procent (19%) van de patiënten had alcoholische leverziekte en 11% had niet-alcoholische leververvetting. Het merendeel van de patiënten (73%) had ziekte in BCLC-stadium C bij *baseline*, 19% had stadium B en 6% had stadium A. Van de patiënten had 77%, 20% en 3% een Child-Pugh-score van respectievelijk 5, 6 en ≥ 7. In totaal had 54% van de patiënten een extrahepatische spreiding, 25% had een macrovasculaire invasie en 33% had een AFP-waarde ≥ 400 µg/l.

Het onderzoek toonde een statistisch significant voordeel aan in OS en ORR voor patiënten die waren gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab in vergelijking met patiënten die volgens de keuze van de onderzoeker een behandeling kregen met lenvatinib of sorafenib. De werkzaamheidsresultaten zijn weergegeven in tabel 59 en figuur 36.

Tabel 59: Werkzaamheidsresultaten bij eerstelijns HCC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib of sorafenib (n = 333)
Totale overleving		
Events	194 (58%)	228 (68%)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
p-waarde ^c	0,0180	
Totaal responspercentage, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95%-BI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-waarde ^e	< 0,0001	
Complete respons (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Partiële respons (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Duur van de respons (maanden)^d		
Mediaan (95%-BI)	30,4 (21,2; n.v.t.)	12,9 (10,2; 31,2)

^a Minimale follow-up van 26,8 maanden. Mediane follow-up van 35,2 maanden.

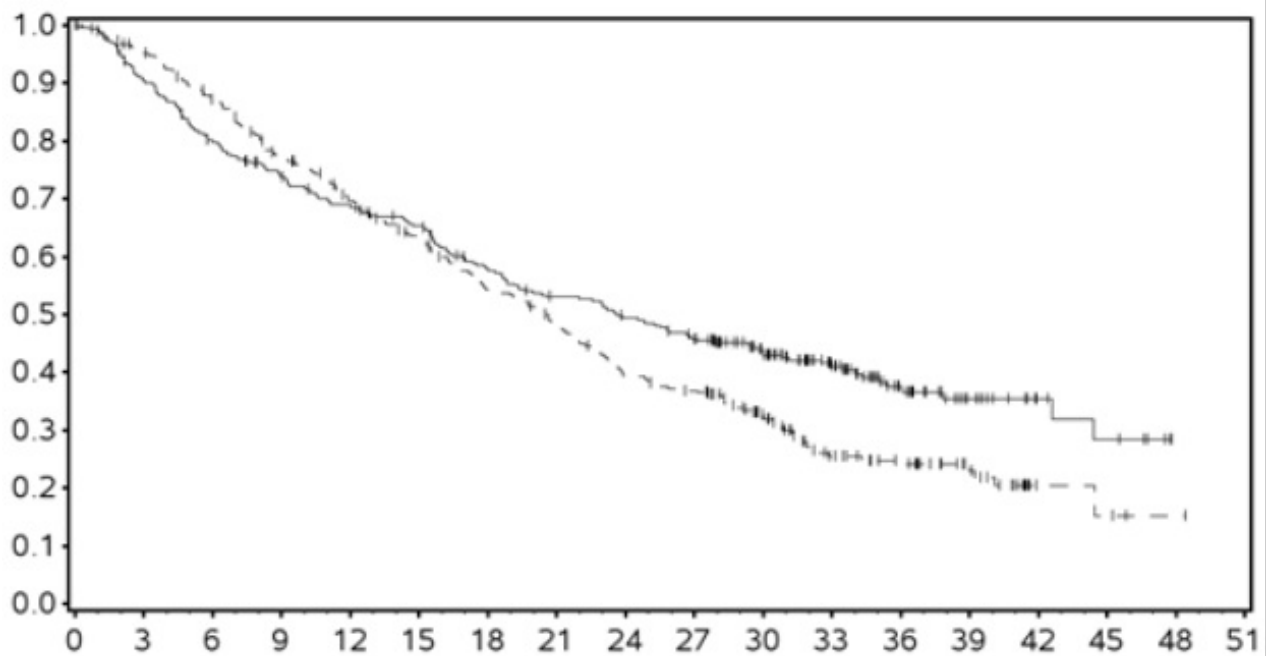
^b Op basis van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

^c Op basis van een 2-zijdig gestratificeerde log-ranktest. Grens voor statistische significantie: p-waarde ≤ 0,0257.

^d Beoordeeld door BICR met behulp van RECIST 1.1.

^e Op basis van een 2-zijdig gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test. Grens voor statistische significantie: p-waarde ≤ 0,025.

Figuur 36: Kaplan-Meier-curve van OS bij eerstelijnspatiënten met HCC (CA2099DW)



Totale overleving (maanden)

Aantal risicopatiënten

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Keuze van de onderzoeker

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (events: 194/335), mediaan en 95%-BI: 23,66 (18,33; 29,44)

- - - Lenvatinib of sorafenib (events: 228/333), mediaan en 95%-BI: 20,63 (17,48; 22,54)

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 pediatrie en jongvolwassen patiënten met recidiverende of refractaire solide of hematologische tumoren, waaronder neuroblastoom, osteosarcoom, rhabdomyosarcoom, Ewing-sarcoom, gevorderd melanoom, cHL en non-Hodgkinlymfoom (NHL). Onder de 126 behandelde patiënten bevonden zich 97 pediatrie patiënten van 12 maanden tot < 18 jaar oud. Van de 97 pediatrie 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, 57,2), 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 pediatrische 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 pediatrische 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). Het primaire eindpunt 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 pediatrische 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 pediatrische populatie bij de behandeling van maligne neoplasmata van lymfoïd weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch 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.

Pediatrie 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.

Vergelijkbaar met de volwassen populatie, was de klaring van nivolumab lager bij pediatrie patiënten met cHL vergeleken met patiënten met solide tumoren. De omvang van de afname in klaring was vergelijkbaar voor pediatrie en volwassen patiënten met cHL. Blootstelling aan nivolumab bij pediatrie patiënten met cHL die iedere 3 weken i.v. nivolumab 3 mg/kg kregen was vergelijkbaar (< 20% verschil in geometrisch gemiddelde) met die van volwassen patiënten met cHL die iedere 3 weken i.v. nivolumab 3 mg/kg kregen of met die van volwassen patiënten met solide tumoren die iedere 2 weken i.v. nivolumab 3 mg/kg kregen.

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 ≥ 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 verschillende typen tumoren (NSCLC, SCLC, melanoom, RCC, SCCHN, UC, GC en cHL) met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $1,0 \times$ tot $1,5 \times$ ULN of ASAT > ULN zoals gedefinieerd door de criteria voor leverfunctiestoornis van het National Cancer Institute; n = 351) en bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > $1,5 \times$ tot $3 \times$ ULN en elke ASAT-waarde; n = 10) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT \leq ULN; n = 3.096) in een farmacokinetische populatieanalyse. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab. Vergelijkbare resultaten werden waargenomen bij patiënten met HCC (lichte leverfunctiestoornis: n = 152; matige leverfunctiestoornis: n = 13). Nivolumab is niet onderzocht bij patiënten met een 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 als 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 klinische 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-pathologieparameters 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 (≤ 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).

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 het 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 het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab bij gevorderd colorectaalcarcinoom

De voorgeschreven dosis voor de patiënt kan gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht (3 mg/kg) of is 240 mg ongeacht het 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 het 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 het lichaamsgewicht.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab en chemotherapie

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

Nivolumab in combinatie met cabozantinib

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

Nivolumab in combinatie met brentuximab vedotin

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).

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

20 april 2026

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