

## Verkorte productinformatie OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

**Samenstelling:** Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg nivolumab. Een injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Een injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. Een injectieflacon van 12 ml bevat 120 mg nivolumab. Een injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab. **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17. **Indicaties:** Melanoom: als monotherapie of in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor-PD-L1-expressie (zie volledige SmPC voor meer informatie). **Adjuvante behandeling van melanoom:** als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgewoerd. **Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):** in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. **Maligne pleuraal mesothelioom (MPM):** in combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. **Niercancer (RCC):** als monotherapie voor de behandeling van gevorderd niercancer na eerdere behandeling bij volwassenen. In combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercancer met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. In combinatie met cabozantinib voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercancer bij volwassenen. **Klassiek Hodgkin-lymfoom (CHL):** als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. **Plaveiselcancer van het hoofd-halsgebied (SCCHN):** als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcancer van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. **Urotheelcancer (UC):** als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcancer bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie. Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheelcancer (MIUC) met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$  en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC. **Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC):** in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie. **Oesofageaal plaveiselcancer (OSCC):** in combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcancer met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ . In combinatie met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcancer met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ . Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcancer na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie. **Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJ):** als monotherapie 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 restziekten hebben. **Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GE) of oesofagus:** 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)  $\geq 5$ . **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Zie ook SmPC van de andere combinatiemiddelen indien nivolumab in combinatie wordt gebruikt. Bij het beoordelen van de PD-L1-status van de tumor, is het belangrijk dat dat gebeurt op basis van een gevalideerde en robuuste methodologie. Immungeleerdeerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. Immungeleerdeerde bijwerkingen traden op met vergelijkbare frequenties wanneer OPDIVO werd toegediend in combinatie met cabozantinib, als bij nivolumab als monotherapie. De meeste immungeleerdeerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Immungeleerdeerde bijwerkingen die optreden in meer dan één lichaamsdeel kunnen gelijktijdig ontstaan. Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten vooraf en tijdens de behandeling 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. Nivolumab en ipilimumab moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab op ieder moment tijdens of na staken van de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van immungeleerdeerde 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 i.c.m. ipilimumab worden gestaakt en corticosteroiden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. 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 i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immungeleerdeerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immungeleerdeerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immungeleerdeerde bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC.) Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte, bij niet-plaveiselcel NSCLC-patiënten en SCCHN-patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte en bij OSCC-patiënten rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcancer, en bij SCCHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlevenden waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroeger overlevens bij NSCLC waren slechtere prognostische factoren en/of agressievere ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1-expressie van de tumor. Factoren die geassocieerd worden met vroeger overlevens bij SCCHN waren ECOG performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast. Bij OSCC na eerdere eerstelijnsbehandeling met chemotherapie werd een hoger aantal overlevenden waargenomen binnen 2,5 maand vs. chemotherapie. Bij eerstelijnsbehandeling van OSCC werd binnen 4 maanden een hoger aantal overlevenden waargenomen bij nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken met chemotherapie. In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor nivolumab i.c.m. ipilimumab aangetoond bij melanoompatiënten 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  $\geq 1\%$ ). Voor aanvang van de behandeling met de combinatie, worden artsen geadviseerd om de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab monotherapie in overweging moet worden genomen. 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. Levertymen moeten vóór aanvang en periodiek gedurende de behandeling worden gecontroleerd. **Complicaties van allogene HSCT bij cHL:** Er zijn gevallen van acute "graft-versus-host-disease" (GVHD) en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) waargenomen tijdens de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HSCT hebben ondergaan na eerdere blootstelling aan nivolumab. 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 overlevenden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD. **Bijwerkingen:** De meeste bijwerkingen zoals in deze rubriek omschreven waren mild 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. **Nivolumab monotherapie:** de meest gemelde bijwerkingen zijn ( $\geq 10\%$ ) vermoeidheid (45%), pijn aan het skeletspierstelsel (31%), diarree (26%), hoesten (24%), rash (24%), misselijkheid (23%), pruritus (19%), verminderde eetlust (18%), constipatie (17%), dyspneu (17%), buikpijn (16%), bovensteltweginfectie (16%), artralgie (14%), pyrexie (14%), braken (14%), hoofdpijn (13%) en oedeem (10%). **Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie):** In de gepoolde dataset van nivolumab toegediend in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie) bij verschillende tumortypes (n = 2094) met minimale follow-up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artralgie (19%), buikpijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteltweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% van de bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van  $\geq 10\%$  hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 360 mg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van  $\geq 10\%$  hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding en prijzen:** zie de G-standaard. **Voor volledige productinformatie, zie Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) op <https://www.bms.com/nl>. Bristol-Myers Squibb B.V.,** Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, versie 21 maart 2023 (SmPC 21 maart 2023).

## Verkorte productinformatie YERVOY 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

**Samenstelling:** Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab. Een 10 ml injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab. Een 40 ml injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab. **Farmacotherapeutische categorie:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen ATC-code: L01XC11. **Indicatie:** als monotherapie voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. In combinatie met nivolumab voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie. **Niercancer (RCC):** in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercancer met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. **Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):** in combinatie met nivolumab 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. **Maligne pleuraal mesothelioom (MPM):** in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. **Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC):** in combinatie met nivolumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie. **Oesofageaal plaveiselcancer (OSCC):** in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcancer met een tumorcel-PD-L1-expressie  $\geq 1\%$ . **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Ipilimumab is geassocieerd met inflammatoire bijwerkingen als gevolg van verhoogde of overmatige immuunactiviteit (immungeleerdeerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van ipilimumab. Immungeleerdeerde bijwerkingen, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, kunnen betrekking hebben op het maagdarmkanaal, de lever, de huid, het zenuwstelsel, het endocriene systeem of andere orgaansystemen. Hoewel de meeste immungeleerdeerde bijwerkingen tijdens de indicatie-periode optreden, werd ook gemeld dat de eerste symptomen maanden na de laatste dosis ipilimumab optreden. Tenzij er een alternatieve etiologie is vastgesteld, moeten diarree, verhoogde frequentie van de stoelgang, bloed in de ontlasting, LFT's, rash en endocrinopathie, als inflammatoir en ipilimumab-gerelateerd, worden beschouwd. Vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen zijn essentieel om de kans op levensbedreigende complicaties te minimaliseren. Systemische behandeling met hoge doses corticosteroiden met of zonder toegevoegde immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immungeleerdeerde bijwerkingen. Ipilimumab moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten waarbij verdere immuunactivering mogelijk onmiddellijk levensbedreigend kan worden en het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij andere patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte. Per individuele patiënt moet een zorgvuldige baten-risico analyse worden gemaakt. Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,30 mg) natrium. Dit dient in overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten op een natriumarm dieet. Op basis van voorlopige studie-data wordt het gelijktijdig gebruik met vemurafenib niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als ipilimumab na vemurafenib wordt toegediend. Zie ook SmPC van nivolumab indien ipilimumab wordt gebruikt i.c.m. met nivolumab. De meeste immungeleerdeerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroiden en aanpassingen in de behandeling. Immungeleerdeerde bijwerkingen traden vaker op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met toediening van nivolumab als monotherapie. 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 in een periode tijdens de behandeling. Ipilimumab i.c.m. nivolumab moet worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Ipilimumab i.c.m. nivolumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immungeleerdeerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immungeleerdeerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immungeleerdeerde bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC.) In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor de combinatie van ipilimumab met nivolumab aangetoond bij melanoompatiënten met lage tumor PD-L1 expressie. De verbetering in OS was gelijk voor ipilimumab i.c.m. nivolumab 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, wordt 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. Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of snel progressieve ziekte. **Bijwerkingen:** Wanneer ipilimumab wordt gebruikt in combinatie, zie de Samenvatting van Productkenmerken van het/ de andere therapeutische middelen voordat de behandeling wordt geïnitieerd. Voor aanvullende informatie over het veiligheidsprofiel van de andere therapeutische middelen die in combinatie met ipilimumab worden gebruikt, zie de Samenvatting van Productkenmerken van het betreffende middel. In de gepoolde dataset van ipilimumab toegediend in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie) bij verschillende tumortypes (n = 2.094) met een minimale follow up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artralgie (19%), abdominale pijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteltweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% van de bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met nivolumab 1 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van  $\geq 10\%$  hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met ipilimumab 1 mg/kg in combinatie met nivolumab 360 mg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van  $\geq 10\%$  hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijzen:** zie de G-standaard. **Voor volledige productinformatie, zie geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrecht, 21 maart 2023. (SmPC 21 maart 2023).**