

OPDIVO[®]
(nivolumab)

OPDIVO[®]
(nivolumab)

+ **YERVOY**[®]
(ipilimumab)

Opdualag[®]
(nivolumab/relatlimab)



PRAKTISCHE GEBRUIKERSGIDS

Document gebaseerd op de samenvatting van de productkenmerken van OPDIVO, YERVOY en OPDUALAG

Inhoudstafel

- INDICATIES
- OPDIVO MONOTHERAPIE
- DUALE IMMUNOTHERAPIEEN
 - OPDIVO + YERVOY
 - OPDIVO + RELATLIMAB (OPDUALAG)
- OPDIVO IN COMBINATIE MET ANDERE THERAPIEEN
- MANAGEMENT VAN BIJWERKINGEN
- SPECIALE VOORZORGEN
- SAMENVATTING DER PRODUCTKENMERKEN



INDICATIES

Indicaties - geregistreerd



Niet-kleincellig longkanker (NSCLC)

- 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 $\geq 1\%$
- OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.
- 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.



Maligne pleuraal mesothelioom (MPM)

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



Melanoom

- OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met stadium IIB of IIC of melanoom waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd.
- OPDIVO is in combinatie met Yervoy geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.*
- OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.
- Opdualag is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie $< 1\%$.

* In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie.

Indicaties - geregistreerd



Niercelcarcinoom (RCC)

- OPDIVO is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen.
- OPDIVO is in combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen
- OPDIVO is in combinatie met cabozantinib geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen.



Klassiek hodgkin lymfoom (chl, classical hodgkin lymphoma)

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



Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN)

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



Urotheelcarcinoom (UC)

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

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

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

Indicaties - geregistreerd



Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJC)

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.



Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma)

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.

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



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

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



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

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

Samenvatting: Terugbetaalde indicaties

	OPDIVO als monotherapie	OPDIVO + YERVOY	OPDUALAG	OPDIVO + andere
NSCLC in neoadjuvante				✓ ****
 NSCLC in 1 ^{ste} lijn		✓ *		
NSCLC vanaf 2 ^{de} lijn	✓			
 MESOTHELIOOM (MPM) in 1 ^{ste} lijn		✓		
MELANOOM Adjuvant [#]	✓			
 MELANOOM in 1 ^{ste} LIJN [#]	✓	✓	✓	
MELANOOM VANAF 1 ^{ste} LIJN [#]	✓	✓		
 RCC in 1 ^{ste} lijn		✓ **		✓ ***
RCC vanaf 2 ^{de} lijn	✓			

 De terugbetaling wordt aangevraagd via het e-Health systeem: www.ehealth.fgov.be.

 = volledig terugbetaald in België

* In combinatie met 2 chemotherapie cycli.




** Volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel.

*** In combination with cabozantinib



**** Met platina bevattende chemotherapie 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 $\geq 1\%$

[#]Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Samenvatting: Terugbetaalde indicaties

	OPDIVO als monotherapie	OPDIVO + YERVOY	OPDUALAG	OPDIVO + andere
 cHL vanaf 4 ^{de} lijn				
 SCCHN na eerdere platina-bevattende therapie.				
 UC na eerdere platina-bevattende therapie.	 *			
 MIUC adjuvant met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC				
 UC, inoperabel of gemetastaseerd in 1 ^{ste} lijn				 ****
 OC of GEJC Adjuvant **				
 OSCC vanaf 1 ^{ste} lijn (TPS $\geq 1\%$)				 ***
 OSCC vanaf 2 ^{de} lijn				
 Adenocarcinoma Upper GI (HER2- ; CPS ≥ 5)				 ***

 De terugbetaling wordt aangevraagd via het e-Health systeem: www.ehealth.fgov.be.

 = volledig terugbetaald in België
 = niet volledig terugbetaald in België

* uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden.
 ** na neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie en met een pathologische restziekte

*** In combinatie met fluoropyrimidine en platinabevattende chemotherapie
 **** In combinatie met cisplatine en gemcitabine



OPDIVO MONOTHERAPIE

OPDIVO, een anti-PD-1 monoklonaal antilichaam dat het immuunsysteem van uw patiënten tegen de tumor reactiveert

FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE

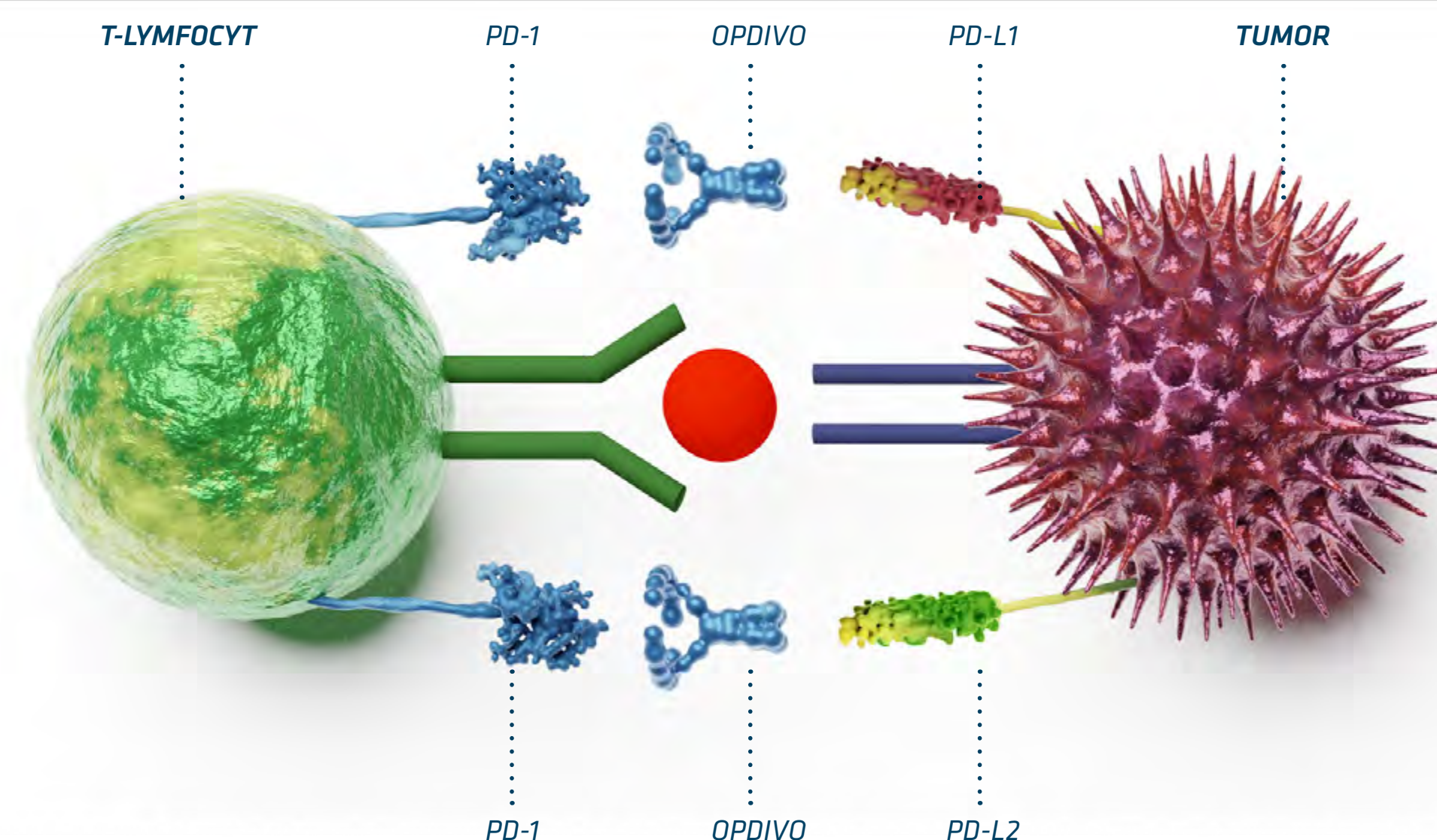
Antineoplastische middelen: volledig humaan (IgG4) anti-PD-1 monoklonaal antilichaam.

WERKZAME STOF

Nivolumab

WERKINGSMECHANISME

OPDIVO blokkeert de binding van PD-1 aan PD-L1 en PD-L2 liganden

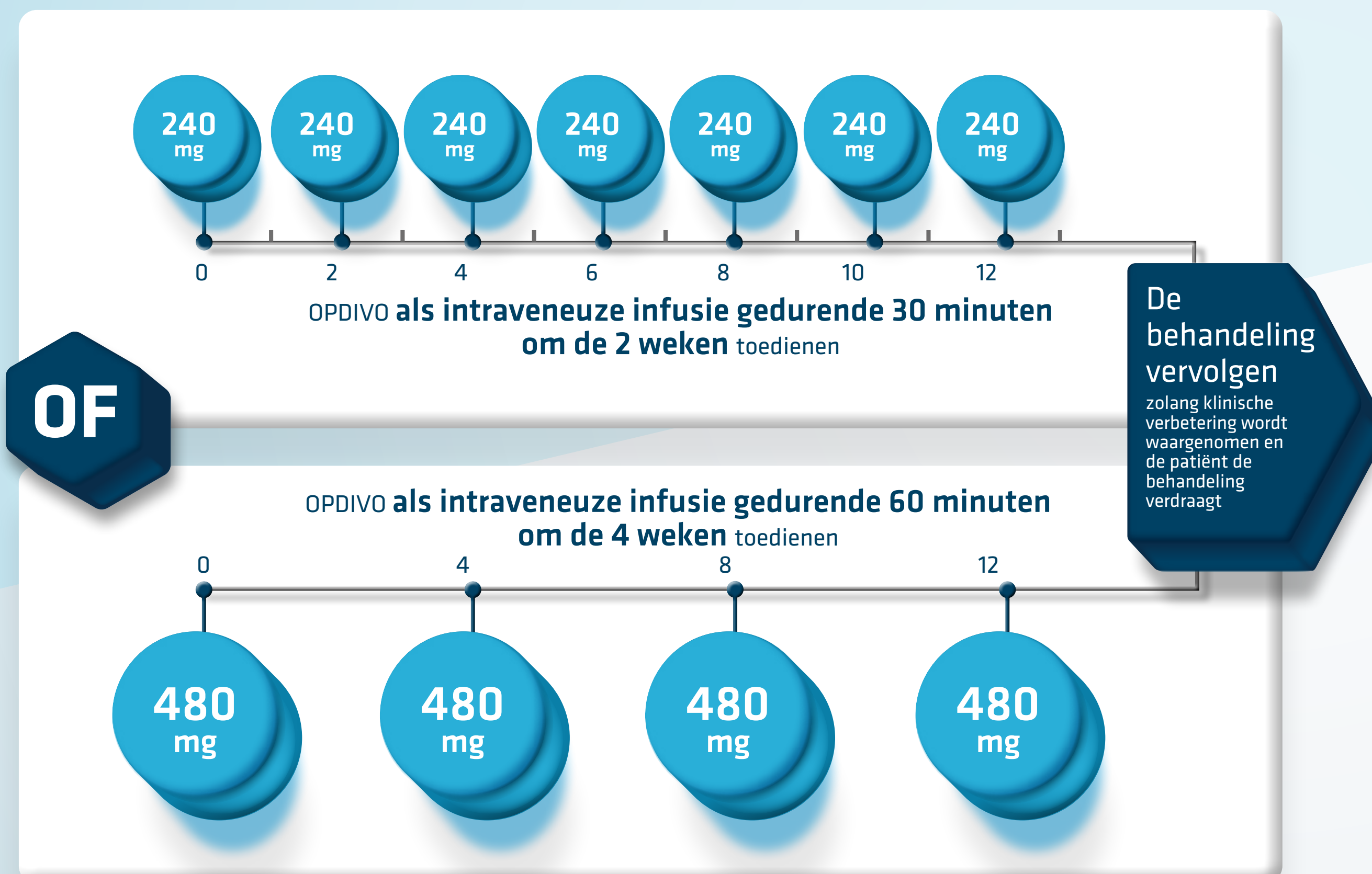
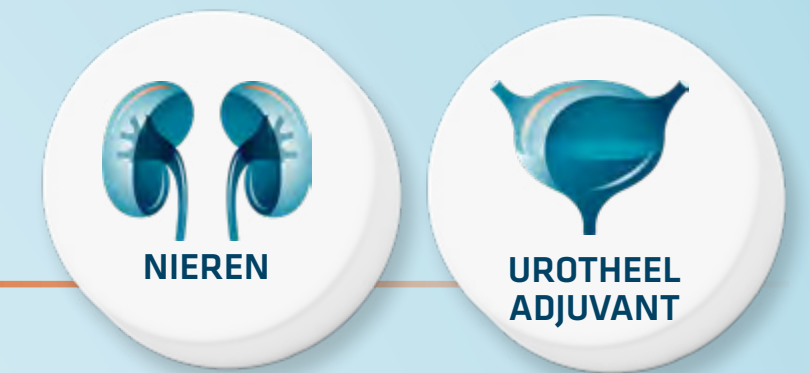


Actieve T-lymfocyt

- PD-1 « Geprogrammeerde celdood-1 »: eiwit dat zich van nature bevindt op het oppervlak van de T-lymfocyten.
- Binding van de PD-1-receptor aan de PD-L1- en PD-L2-liganden zorgt voor de remming van T-lymfocytenactiviteit.
- OPDIVO reactiveert T-lymfocytenresponsen, waaronder anti-tumorresponsen door de binding van PD-1 aan de PD-L1- en PD-L2-liganden te blokkeren.

OPDIVO in monotherapie:

DOSERING VOOR



- De aanbevolen dosis OPDIVO is ofwel 240 mg nivolumab om de 2 weken, ofwel 480 mg om de 4 weken, afhankelijk van de indicatie.
- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen en de patiënt de behandeling verdraagt.
- Voor adjuvante behandeling is de maximale behandelduur met OPDIVO 12 maanden.
- Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.
- Als patiënten met RCC, OC, of GEJC of MIUC (adjuvante behandeling) van een dosisschema van 240 mg om de 2 weken naar een dosisschema van 480 mg om de 4 weken overschakelen, dan moet de eerste dosis van 480 mg toegediend worden 2 weken na de laatste dosis van 240 mg.

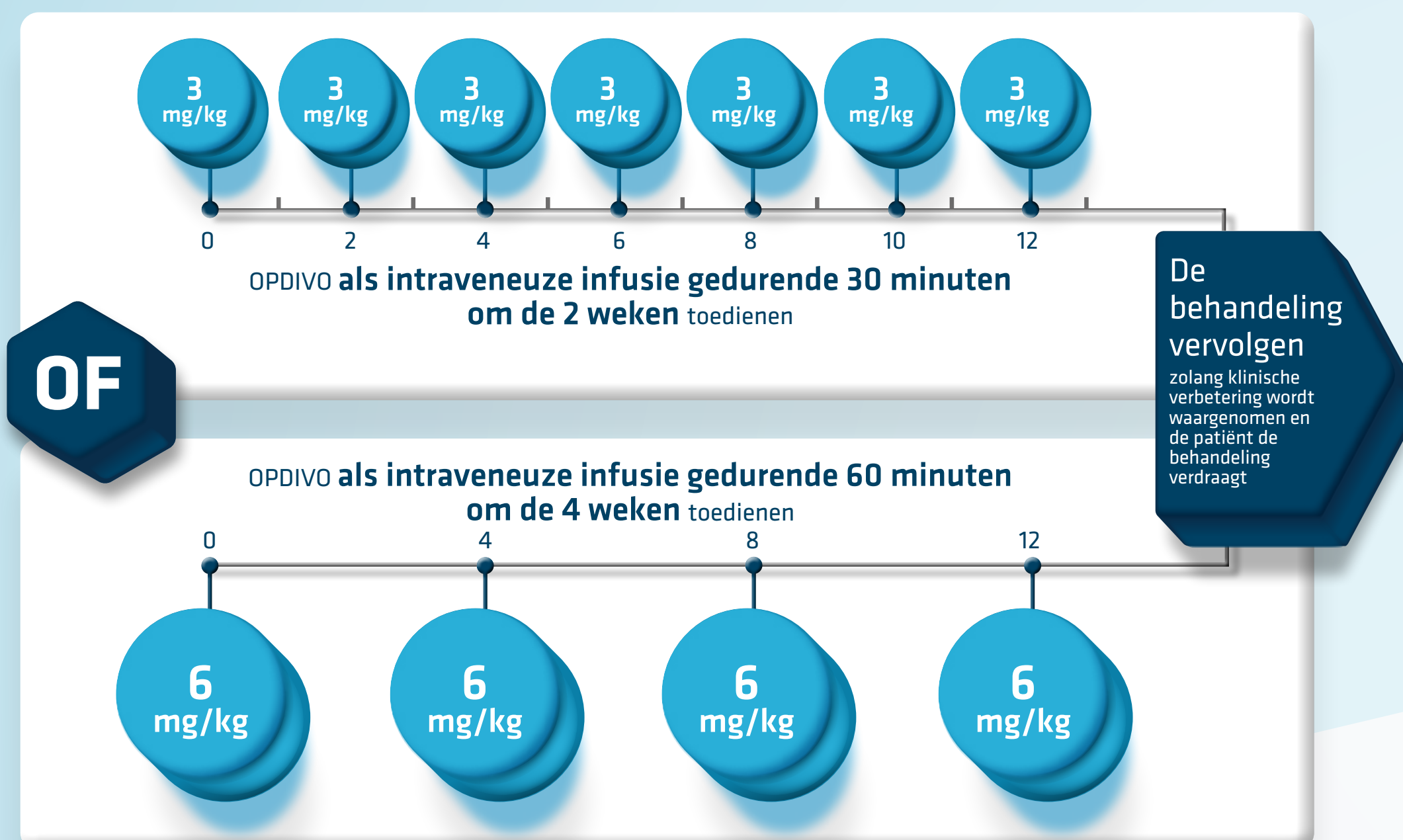
Omgekeerd, wanneer patiënten van een dosisschema van 480 mg om de 4 weken naar een dosisschema van 240 mg om de 2 weken overschakelen, moet de eerste dosis van 240 mg toegediend worden 4 weken na de laatste dosis van 480 mg.

OPDIVO in monotherapie:

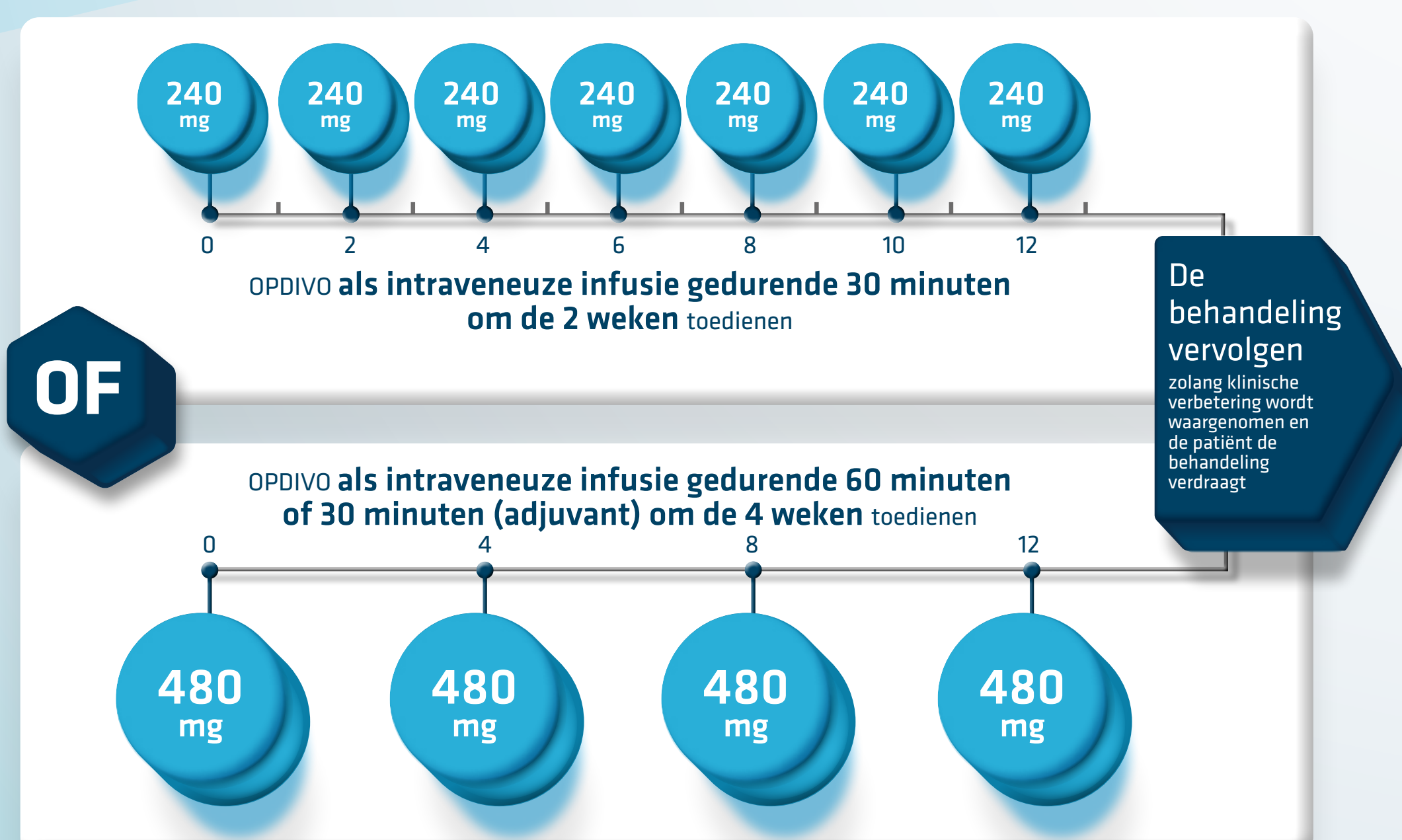


DOSERING VOOR

Bij adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van minder dan 50 kg



Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg

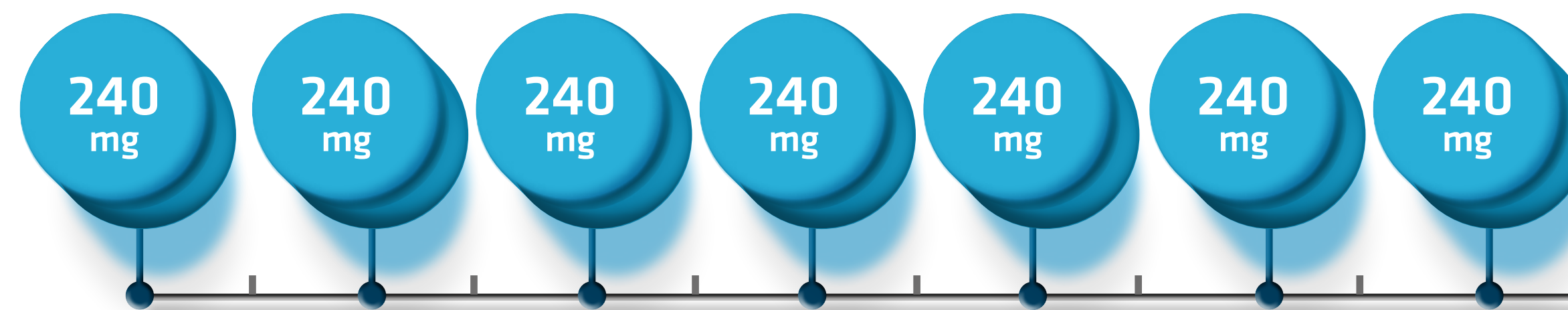


- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg, de aanbevolen dosis OPDIVO is ofwel 240 mg nivolumab om de 2 weken, ofwel 480 mg om de 4 weken, afhankelijk van de indicatie.
- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen en de patiënt de behandeling verdraagt.
- Voor adjuvante behandeling is de maximale behandelduur met OPDIVO 12 maanden.
- Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.
- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 50 kg, als patiënten met melanoom van een dosisschema van 240 mg om de 2 weken naar een dosisschema van 480 mg om de 4 weken overschakelen, dan moet de eerste dosis van 480 mg toegediend worden 2 weken na de laatste dosis van 240 mg.

Omgekeerd, wanneer patiënten van een dosisschema van 480 mg om de 4 weken naar een dosisschema van 240 mg om de 2 weken overschakelen, moet de eerste dosis van 240 mg toegediend worden 4 weken na de laatste dosis van 480 mg.

OPDIVO in monotherapie:

DOSERING VOOR



OPDIVO als intraveneuze infusie gedurende
30 minuten om de 2 weken toedienen

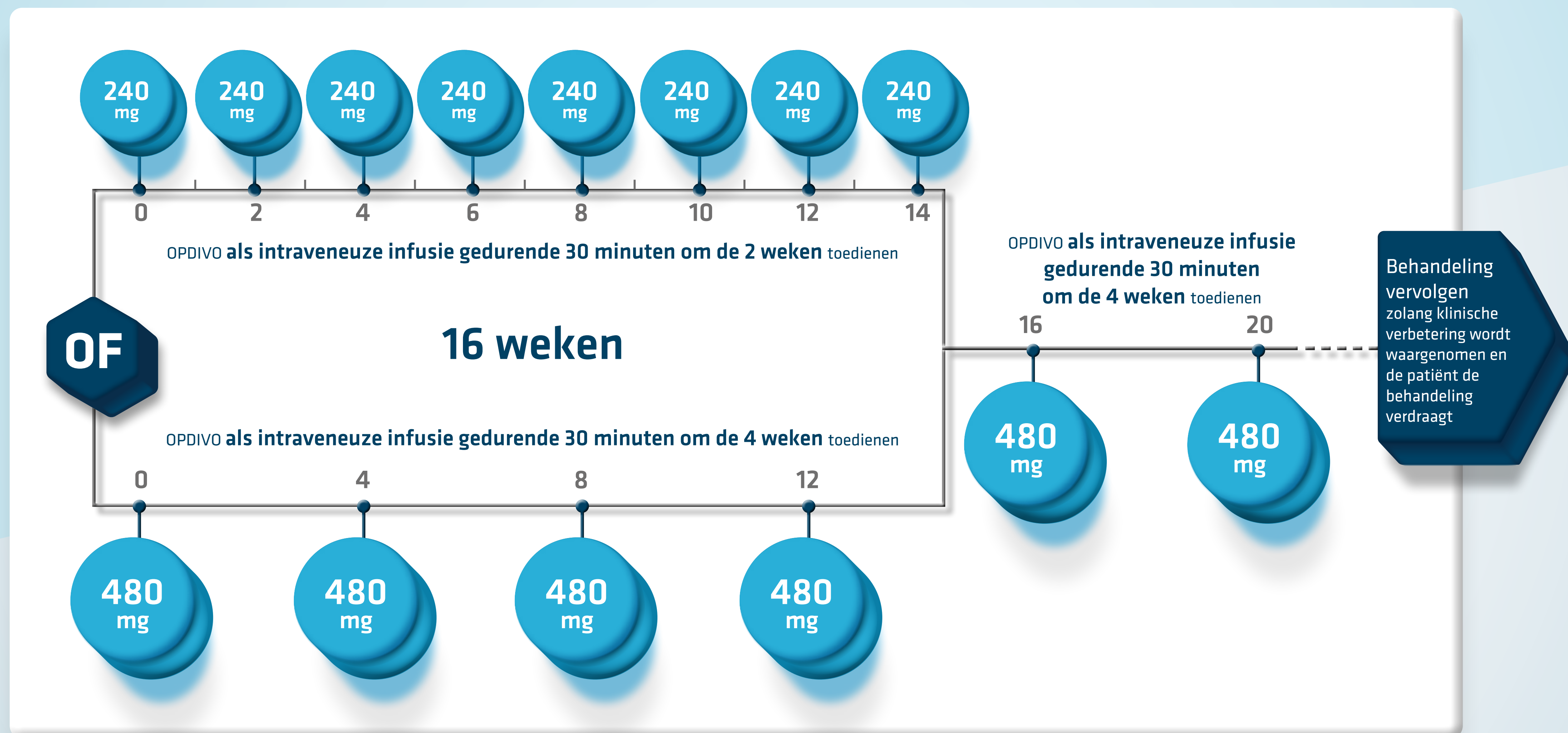
De
behandeling
vervolgen

zolang klinische
verbetering wordt
waargenomen en
de patiënt de
behandeling
verdraagt

- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen en de patiënt de behandeling verdraagt.
- Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.











OPDIVO in monotherapie:

DOSERING VOOR



- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen en de patiënt de behandeling verdraagt. Voor adjuvante behandeling bedraagt de maximale duur van de behandeling met OPDIVO 12 maanden.
- Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

OPDIVO in monotherapie: Samenvatting dosering

INDICATIES		Vaste dosis 240 mg om de 2 weken	Vaste dosis 480 mg om de 4 weken
MONOTHERAPIE	OPDIVO		
 Melanoom [#]	Adjuvant	✓ 30 min infusietijd	✓ 30 min of 60 min infusietijd
 Melanoom [#]	vanaf 1 ^{ste} lijn	✓ 30 min infusietijd	✓ 60 min infusietijd
 RCC	vanaf 2 ^{de} lijn	✓ 30 min infusietijd	✓ 60 min infusietijd
 NSCLC	vanaf 2 ^{de} lijn	✓ 30 min infusietijd	
 cHL	vanaf 4 ^{de} lijn	✓ 30 min infusietijd	
 SCCHN	na eerdere platina-bevattende therapie	✓ 30 min infusietijd	
 UC	na eerdere platina-bevattende therapie	✓ 30 min infusietijd	
 MIUC (adjuvant)	met een tumorcel-PD-L1-expressie \geq 1% en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC	✓ 30 min infusietijd	✓ 60 min infusietijd
 OC of GEJC	OC of GEJC neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie en pathologische restziekte	✓ 30 min infusietijd	✓ 30 min infusietijd
 OSCC	vanaf 2 ^{de} lijn	✓ 30 min infusietijd	

[#]Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 50 kg

OPDIVO: Farmaceutische vorm en verpakking

OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE
1 ml concentraat voor oplossing OPDIVO bevat **10 mg** nivolumab



Eén injectieflacon
van 4 ml bevat **40 mg**
nivolumab.
CNK 3304318



Eén injectieflacon
van 10 ml bevat
100 mg nivolumab.
CNK 3304326



Eén injectieflacon
van 12 ml bevat
120 mg nivolumab.
CNK 4474664



Eén injectieflacon
van 24 ml bevat
240 mg nivolumab.
CNK 3780210

Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten.

OPDIVO: Bewaring

FLACON ONGEOPEND



HOUDBAARHEID OPDIVO

3 jaar

TEMPERATUUR

8°C
2°C

NIET IN DE VRIEZER BEWAREN

OVERIGE OMSTANDIGHEDEN

NIET SCHUDDEN



HOUDBAARHEID OPDIVO

Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie

7 dagen

HOUDBAARHEID OPDIVO

Verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

30 dagen

TEMPERATUUR

8°C
2°C

OVERIGE OMSTANDIGHEDEN

NIET SCHUDDEN



48^u

MAX 25°C

Kamertemperatuur

NIET SCHUDDEN



8^{u*}

24^{u**}

MAX 25°C

Kamertemperatuur

NIET SCHUDDEN

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product na opening onmiddellijk gebruikt te worden.

*van in totaal 7 dagen bewaren
**van in totaal 30 dagen bewaren

OPDIVO: Bereiding van de infusie voor injectie

- Aseptische omstandigheden.
- In een laminaire luchtstroomkast of veiligheidskast, met behulp van standaardvoorzorgmaatregelen voor het veilig werken met producten die intraveneus worden toegediend.
- OPDIVO kan zowel onverdund als verdund intraveneus worden gebruikt met een **minimumconcentratie van 1 mg/ml**:



- Voor de vaste dosisschemas:
 - Het totale volume van de infusie mag 160 ml niet overschrijden.
 - Voor patiënten van minder dan 40 kg, het totale volume van de infusie mag 4 ml per kilogram lichaamsgewicht van de patiënt niet overschrijden.

OPDIVO: Stappen voor het bereiden van de infusie

De te verdunnen OPDIVO-oplossing is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal deeltjes kan bevatten.

- Berekenen van het volume OPDIVO 10 mg/ml dat toegediend moet worden in monotherapie.

VASTE DOSIS OPDIVO: **240 MG**



1 x 240 mg
injectieflacon
OPDIVO

VASTE DOSIS OPDIVO: **480 MG**



2 x 240 mg
injectieflacon
OPDIVO

- 1 **Flacon niet schudden.**
- 2 **Inspecteer de te verdunnen OPDIVO-oplossing** om te controleren op de aanwezigheid van vreemde deeltjes of een abnormale kleur.
- 3 **Neem het voor de verdunning benodigde volume van de OPDIVO-oplossing** af met behulp van een **steriele spuit** van een daarvoor geschikte grootte.
- 4 **Breng de te verdunnen oplossing over** in een **steriele, geëvacueerde glazen flacon of infusieflacon** (PVC of polyolefine).
- 5 Indien van toepassing, **verdunnen met het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie** of **50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie**.
- 6 **Meng** de infusie zachtjes door handmatig rond te draaien.
- 7 **Bewaar ongebruikte oplossing voor infusie niet voor hergebruik.** Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig actuele voorschriften.
- 8 Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, moet deze onder specifieke omstandigheden worden bewaard (zie het gedeelte 'Bewaring').

OPDIVO: Toediening van de intraveneuze infusie

TOEDIENING VAN DE INFUSIE



OPDIVO gedurende 30 à 60 minuten toedienen, in functie van de dosis



Niet toedienen als intraveneuze push- of bolusinjectie



Niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen toedienen via dezelfde IV-lijn



Gebruik een infusieset en een steriele, niet-pyrogene **inlinefilter** met lage eiwitbinding (poriegrootte tussen 0,2 µm en 1,2 µm)

Reinig de infusielijn na toediening van de OPDIVO-dosis



NaCl

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie



Glucose

50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie

REACTIES DIE GEPAARD GAAN MET DE INFUSIE

- Patiënten met lichte of matige infusiereacties kunnen OPDIVO krijgen indien nauwlettend gemonitord en met gebruik van premedicatie volgens lokale behandelingsrichtlijnen voor profylaxe of infusiereacties.
- In geval van ernstige of levensbedreigende infusiereacties moet de infusie worden gestaakt en geschikte medische behandeling worden gestart.
- Incidentie van infusiereacties:
 - 3,9% met OPDIVO (160/4122), waaronder 9 gevallen van graad 3 en 3 gevallen van graad 4.

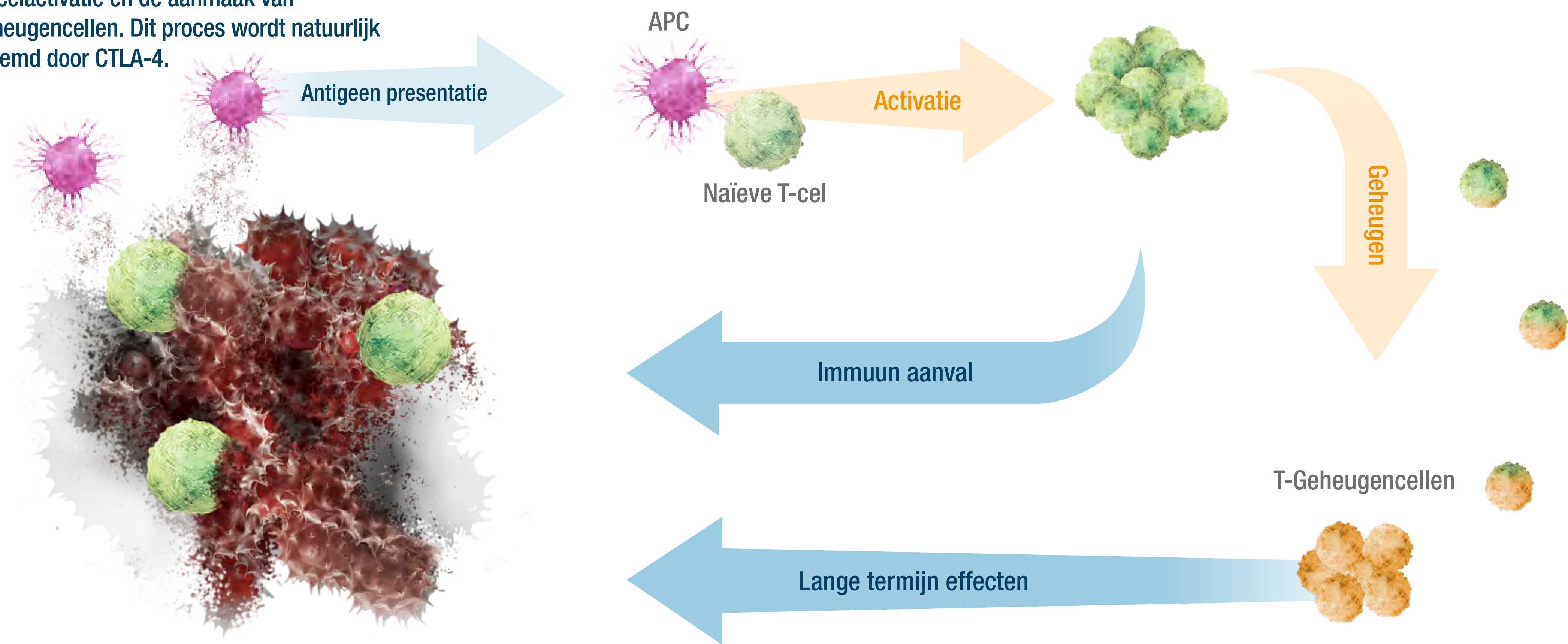


DUALE IMMUNOTHERAPIEEN OPDIVO + YERVOY

Gecombineerde OPDIVO en YERVOY gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom (1/3)

SYNERGIE VAN NIVOLUMAB EN IPILIMUMAB IN ANTI-KANKER IMMUUN RESPONSE¹⁻¹¹

Herkenning van neo-antigenen activeert de T-celactivatie en de aanmaak van T-geheugencellen. Dit proces wordt natuurlijk afgeremd door CTLA-4.

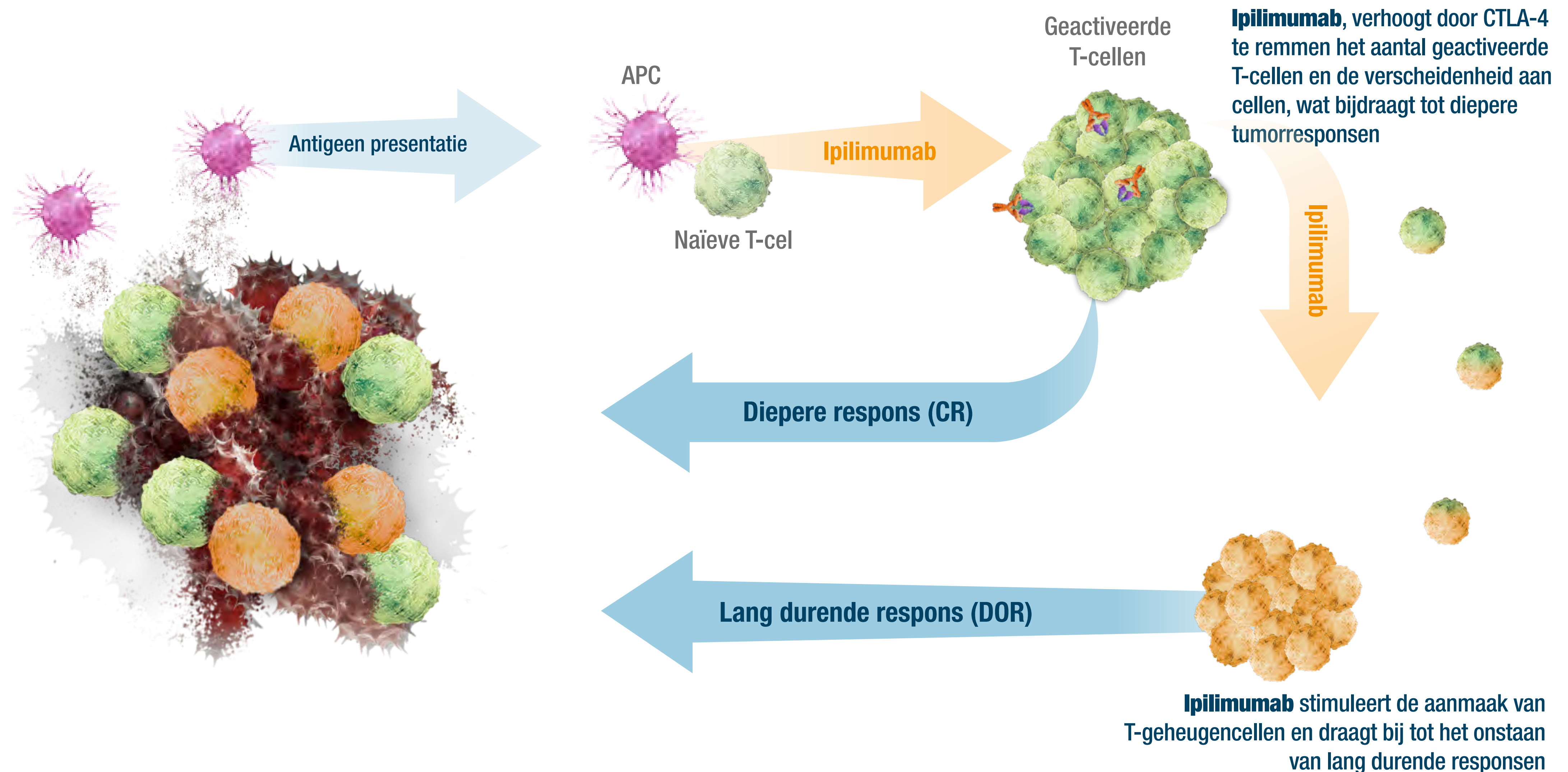


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDEO

Gecombineerde OPDIVO en YERVOY gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom (2/3)

SYNERGIE VAN NIVOLUMAB EN IPILIMUMAB IN ANTI-KANKER IMMUUN RESPONSE¹⁻¹¹

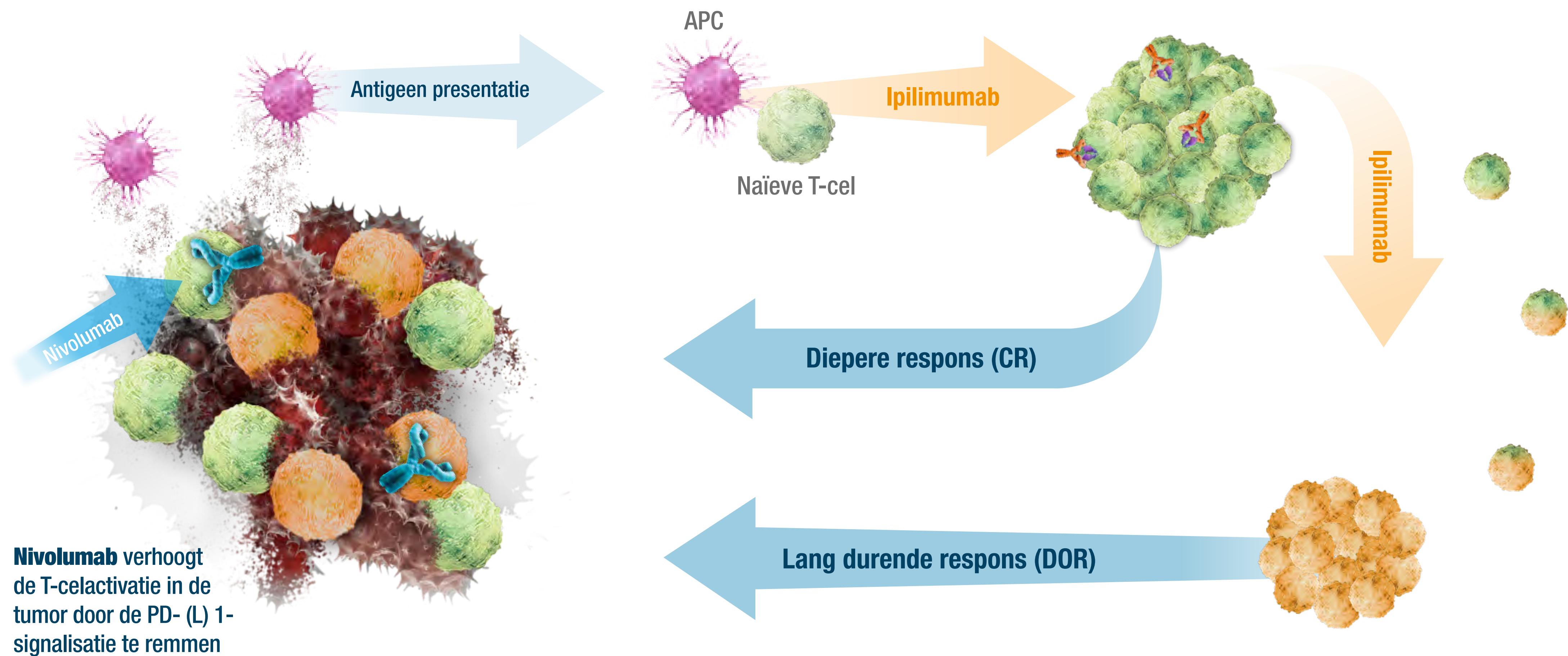


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDEO

Gecombineerde OPDIVO en YERVOY gemedieerde remming resulteert in verbeterde anti-tumor responsen in gemetastaseerd melanoom (3/3)

SYNERGIE VAN NIVOLUMAB EN IPILIMUMAB IN ANTI-KANKER IMMUUN RESPONSE¹⁻¹¹

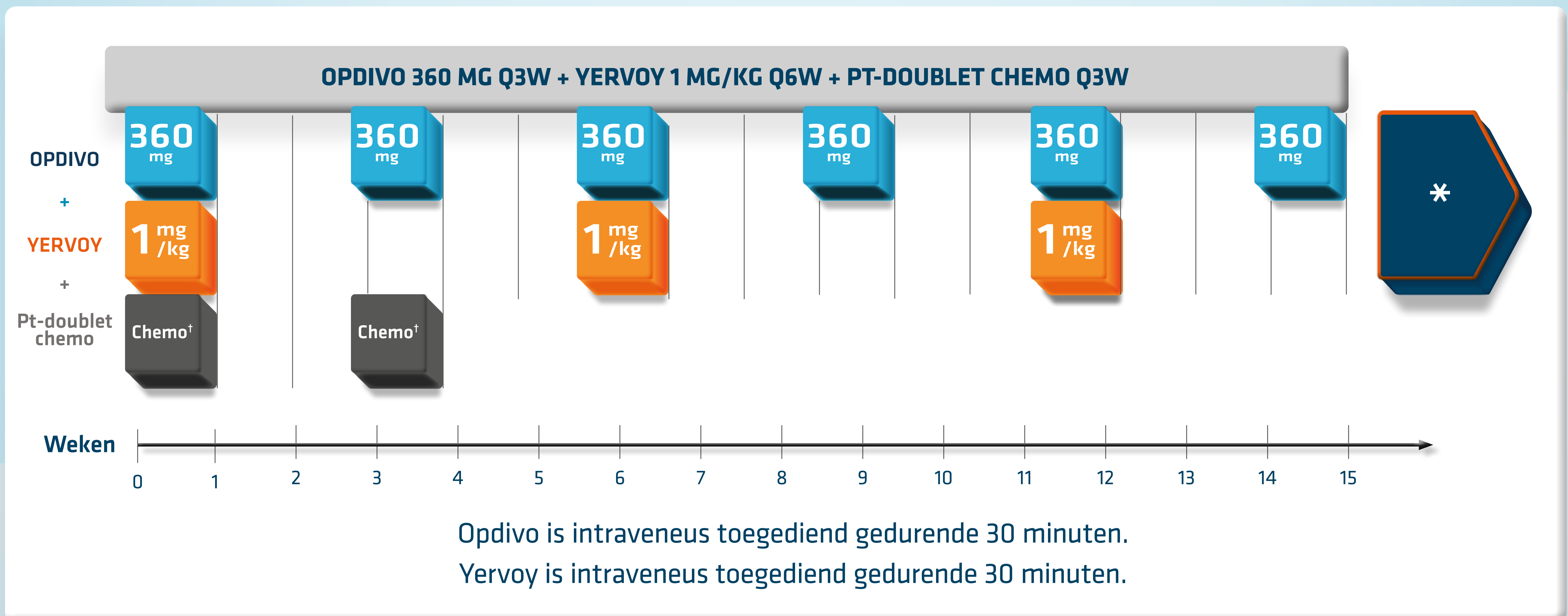


1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133.
APC= antigen presenting cell; CTLA-4= cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-(L)1= Programmed death-ligand 1 ; CR = complete response; DOR=duration of response

VIDEO

OPDIVO + YERVOY: 1^{ste} lijnsbehandeling van gemetastaseerde NSCLC

DOSERING VOOR



* Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

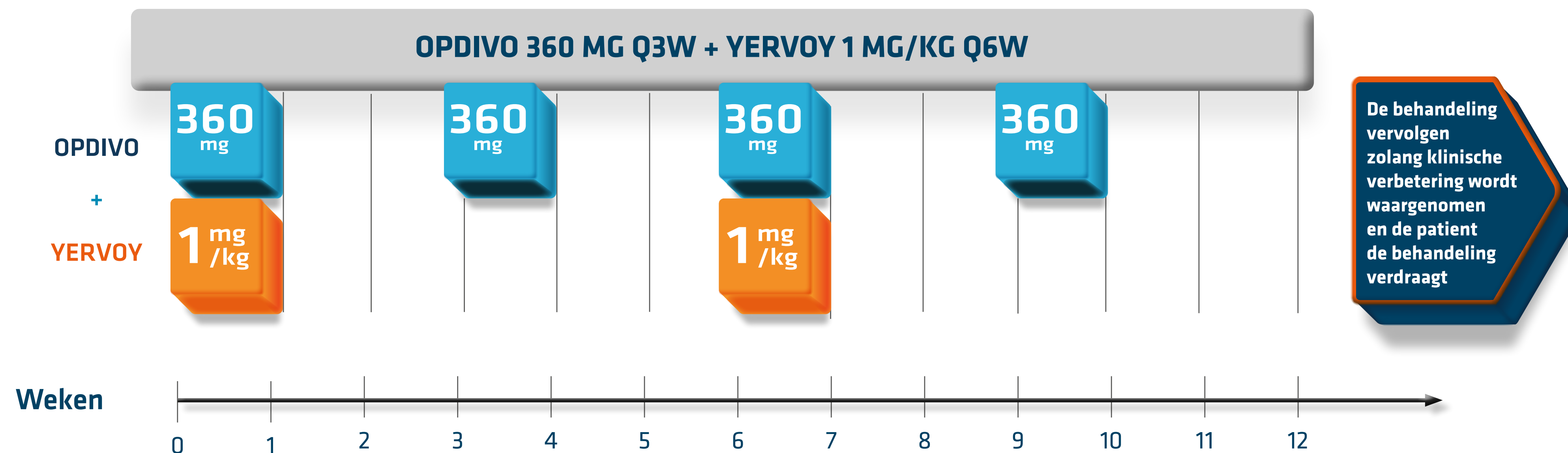
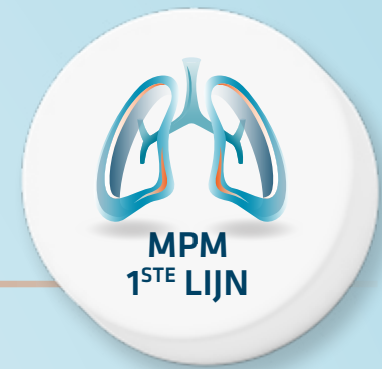
[†]In the 9LA study : Histology-based chemo; SQ patients: carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m² q3w; NSQ patients: carboplatin AUC 5 or 6 + pemetrexed 500 mg/m² q3w; or cisplatin 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² q3w

OPDIVO + YERVOY: 1^{ste} lijnsbehandeling van gemetastaseerde NSCLC

- De aanbevolen dosering is 360 mg OPDIVO iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg YERVOY iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platina-bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend.
- Na afronden van 2 cycli chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 360 mg OPDIVO iedere 3 weken intraveneus toegediend in combinatie met 1 mg/kg YERVOY iedere 6 weken.
- Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.
- In combinatie met YERVOY en chemotherapie moet OPDIVO als eerste gegeven worden, gevolgd door ipilimumab en daarna door chemotherapie op dezelfde dag.
- Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met YERVOY en een van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patient.

OPDIVO + YERVOY : 1^{ste} lijnsbehandeling van inoperabel MPM

DOSERING VOOR



OPDIVO is administered as an IV infusion over 30 minutes
YERVOY is administered as an IV infusion over 30 minutes

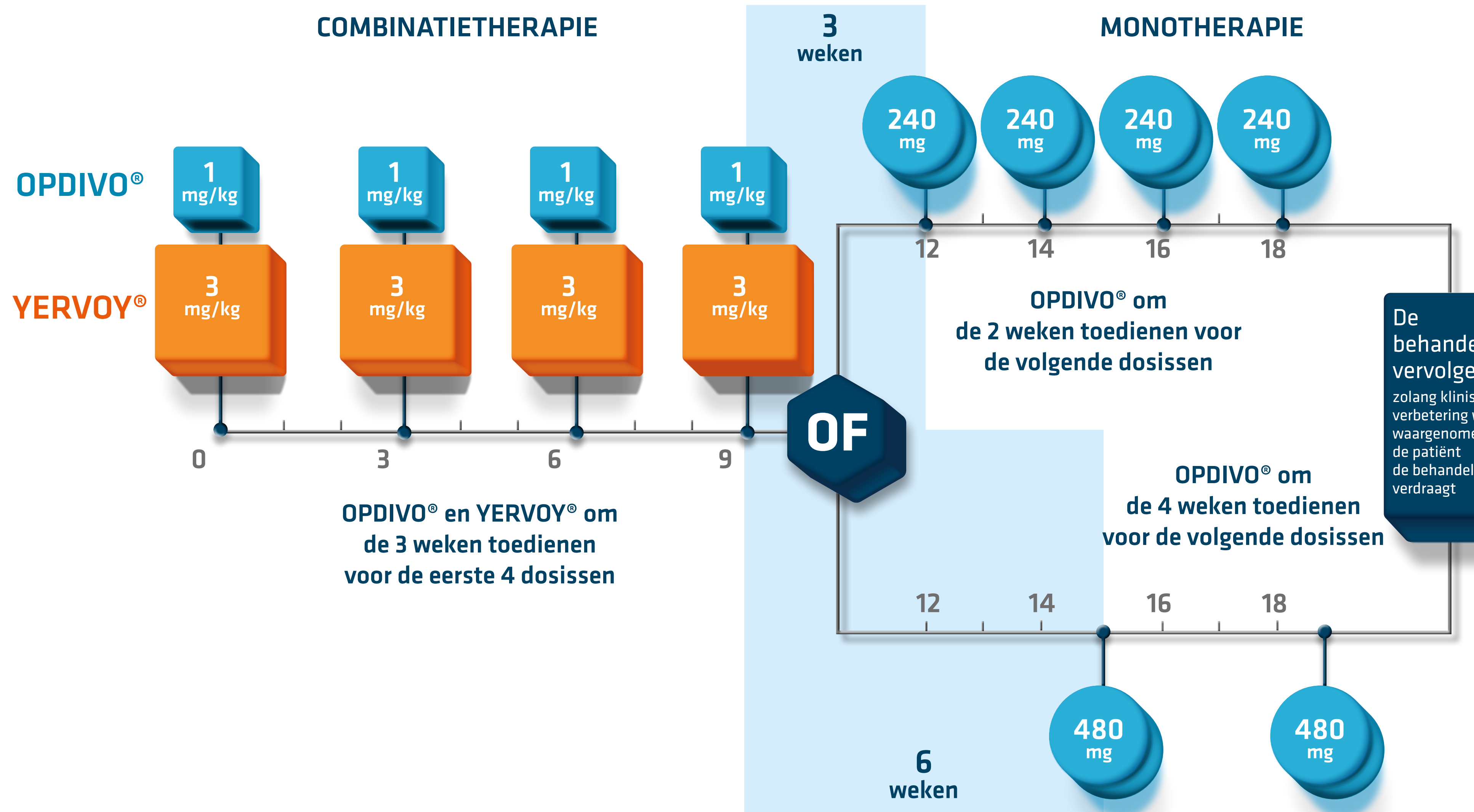
De maximale behandelduur met OPDIVO + YERVOY is 2 jaren.

OPDIVO + YERVOY : 1^{ste} lijnsbehandeling van inoperabel MPM

- De aanbevolen dosis is 360 mg nivolumab iedere 3 weken intraveneus toegediend over gedurende 30 minuten, in combinatie met 1 mg/kg ipilimumab, iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten.
- De behandeling wordt tot 24 maanden voortgezet bij patiënten zonder ziekteprogressie.
- In combinatie met YERVOY moet OPDIVO als eerste gegeven worden, gevolgd door ipilimumab op dezelfde dag.
- Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met YERVOY en een van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patient.

OPDIVO + YERVOY: gevorderd Melanoom bij volwassenen

DOSERING VOOR



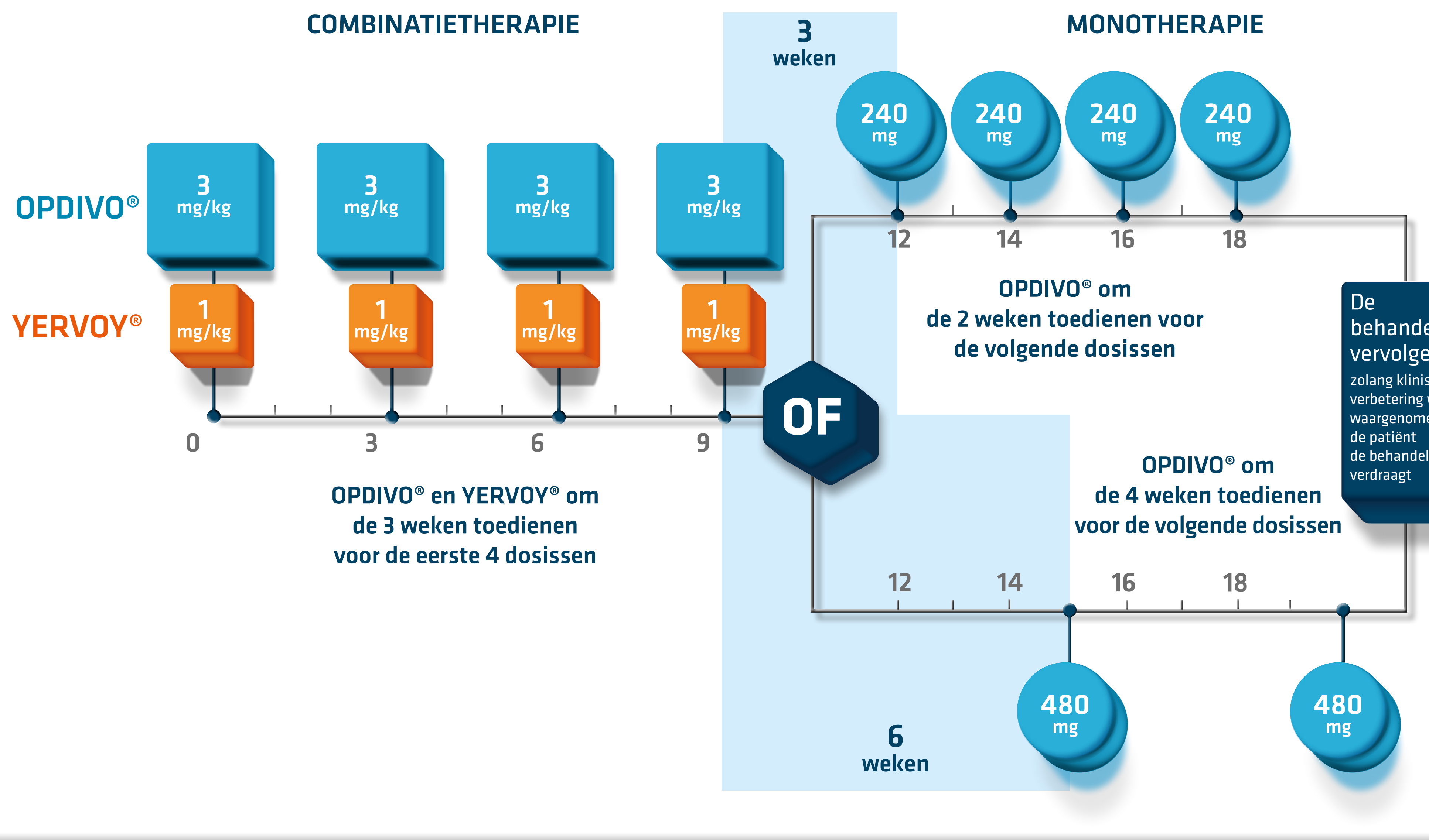
Het wordt aanbevolen om de behandeling met Opdivo® voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijk aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot progressie van de ziekte daadwerkelijk bevestigd is.

OPDIVO + YERVOY: gevorderd Melanoom bij volwassenen

- De aanbevolen dosis is **1 mg/kg OPDIVO** toegediend als intraveneuze infusie gedurende **30 minuten** in combinatie met **3 mg/kg YERVOY** toegediend gedurende **30 minuten**, iedere **3 weken voor de eerste 4 dosissen**. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij **OPDIVO als monotherapie** intraveneus wordt toegediend als **240 mg om de 2 weken** gedurende **30 minuten** of als **480 mg om de 4 weken** gedurende **60 minuten**.
- Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis OPDIVO te worden toegediend:
 - **3 weken na de laatste toediening** van de combinatie OPDIVO en YERVOY als er **240 mg iedere 2 weken** wordt gebruikt;
 - of
 - **6 weken na de laatste toediening** van de combinatie OPDIVO en YERVOY als er **480 mg iedere 4 weken** wordt gebruikt.
- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of de patiënt de behandeling verdraagt.
- Dosisverhoging of-verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.**
- Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met YERVOY en één van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.

OPDIVO + YERVOY: 1^{ste} lijnsbehandeling van gevorderd Niercelcarcinoom*

DOSERING VOOR



Het wordt aanbevolen om de behandeling met Opdivo® 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.

*volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel

OPDIVO + YERVOY: 1^{ste} lijnsbehandeling van gevorderd Niercelcarcinoom*

- De aanbevolen dosis is **3 mg/kg OPDIVO** toegediend als intraveneuze infusie gedurende **30 minuten** in combinatie met **1 mg/kg YERVOY** toegediend gedurende **30 minuten**, iedere **3 weken voor de eerste 4 dosissen**. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij **OPDIVO als monotherapie** intraveneus wordt toegediend als **240 mg om de 2 weken** gedurende **30 minuten** of als **480 mg om de 4 weken** gedurende **60 minuten**.
- Voor de monotherapie-fase dient de eerste dosis OPDIVO te worden toegediend:
 - **3 weken na de laatste toediening** van de combinatie OPDIVO en YERVOY als er **240 mg iedere 2 weken** wordt gebruikt;
 - of**
 - **6 weken na de laatste toediening** van de combinatie OPDIVO en YERVOY als er **480 mg iedere 4 weken** wordt gebruikt.
- De behandeling moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of de patiënt de behandeling verdraagt.
- Dosisverhoging of-verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.**
- Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met YERVOY en één van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.

*volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel

OPDIVO + YERVOY: Farmaceutische vorm en verpakking

OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRAAT VOOR DE BEREIDING VAN EEN OPLOSSING VOOR INFUSIE

1 ml concentraat voor oplossing OPDIVO bevat 10 mg nivolumab



Eén injectieflacon van 4 ml bevat **40 mg** nivolumab
CNK 3304318



Eén injectieflacon van 10 ml bevat **100 mg** nivolumab
CNK 3304326



Eén injectieflacon van 12 ml bevat **120 mg** nivolumab
CNK 4474664



Eén injectieflacon van 24 ml bevat **240 mg** nivolumab
CNK 3780210

Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten.

YERVOY 5 MG/ML CONCENTRAAT VOOR DE BEREIDING VAN EEN OPLOSSING VOOR INFUSIE

1 ml concentraat voor oplossing YERVOY bevat 5 mg ipilimumab






















Eén injectieflacon van 10 ml bevat **50 mg** ipilimumab
CNK 2932036



Eén injectieflacon van 40 ml bevat **200 mg** ipilimumab
CNK 2932044

Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal lichte deeltjes kan bevatten.

OPDIVO + YERVOY: Bewaring

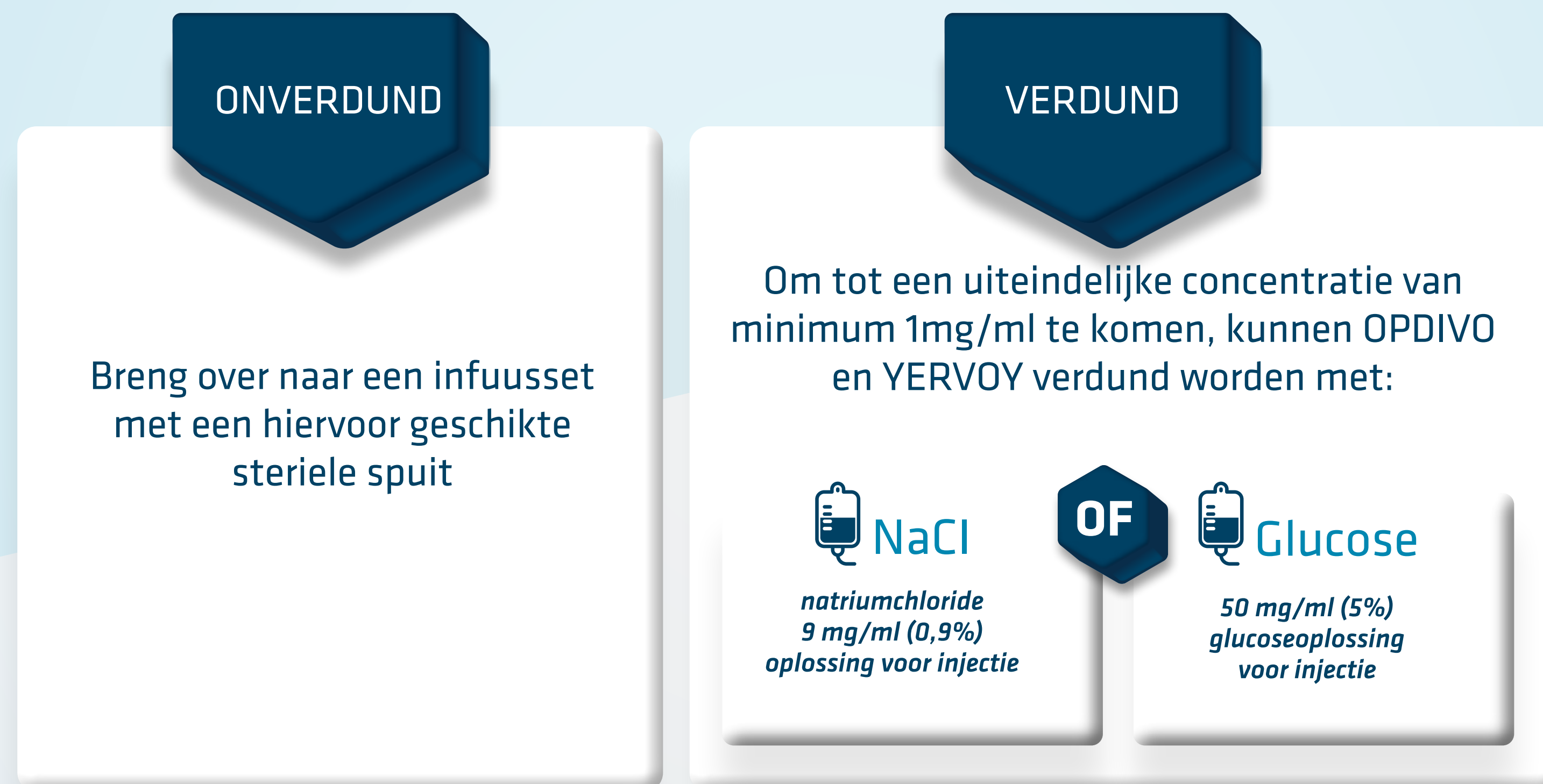
FLACON ONGEOPEND					NA BEREIDING VAN DE INFUSIE					
 Beschermd tegen licht	HOUBAARHEID OPDIVO  3 jaar	HOUBAARHEID YERVOY  3 jaar flacons van 50 mg/10 ml of 200 mg/40 ml	TEMPERATUUR 8°C 2°C  NIET IN DE VRIEZER BEWAREN	OVERIGE OMSTANDIGHEDEN  NIET SCHUDDEN	 Beschermd tegen licht	HOUBAARHEID OPDIVO Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie  7 dagen	HOUBAARHEID OPDIVO Verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie  30 dagen	HOUBAARHEID YERVOY  24 ^u	TEMPERATUUR 8°C 2°C 	OVERIGE OMSTANDIGHEDEN  NIET SCHUDDEN
	 Blootgesteld aan licht	 48 ^u	- geen gegevens	MAX 25°C  Kamertemperatuur		 NIET SCHUDDEN	 Blootgesteld aan licht	 8 ^u *	 24 ^u **	 24 ^u

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product na opening onmiddellijk gebruikt te worden.

*van in totaal 7 dagen bewaren
 **van in totaal 30 dagen bewaren

OPDIVO + YERVOY: Bereiding

- Aseptische omstandigheden.
- In een laminaire luchtstroomkast of veiligheidskast, met behulp van standaardvoorzorgmaatregelen voor het veilig werken met producten die intraveneus worden toegediend.
- OPDIVO en YERVOY kunnen zowel onverdund als verdund intraveneus worden gebruikt. De uiteindelijke concentratie van **OPDIVO** moet tussen **1 en 10 mg/ml bedragen**. De uiteindelijke concentratie van **YERVOY** moet tussen **1 en 4 mg/ml bedragen**.

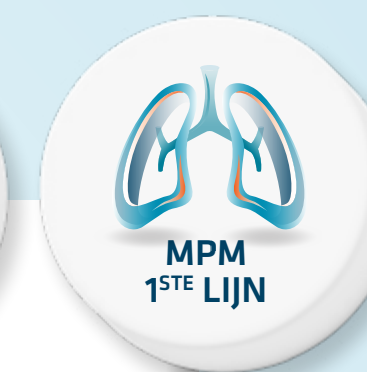


- Voor de vaste dosisschemas:
 - Het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml.
 - Voor patiënten van minder dan 40 kg, het totale volume van de infusie mag 4ml per kilogram lichaamsgewicht van de patiënt niet overschrijden.

OPDIVO + YERVOY: Stappen voor het bereiden van de infusie

Berekenen van het volume OPDIVO 10 mg/ml en YERVOY 5 mg/ml dat toegediend moet worden voor NSCLC en mesothelioom in 1^{ste} lijn

Voor een gewicht van 80 kg:



VOLUME OPDIVO EN YERVOY TOE TE DIENEN

Dosis **OPDIVO** : 360 MG



Volume **YERVOY**:



$$\frac{\text{Dosis: } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} : 80 \text{ mg}}{\text{YERVOY concentraat: } 5 \text{ mg/ml}} = 16 \text{ ml}$$

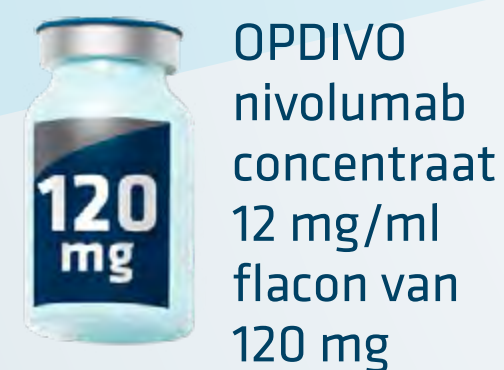
YERVOY kan verdund worden tot maximaal 240 ml om een minimumconcentratie van 1 mg/ml te bereiken.

Opdivo + YERVOY: Bereiding van de dosering 1^{ste} lijnsbehandeling van gemetastaseerde NSCLC en mesothelioom



Gewicht van de volwassen patient	Dosering OPDIVO	Dosering YERVOY (1 mg/kg)	Aantal flacons nodig voor de bereiding van de dosering
41 - 50 kg	360 mg	41 - 50 mg	3 (120 mg) (360 mg) + 1 (50 mg) (50 mg)
51 - 100 kg	360 mg	51 - 100 mg	3 (120 mg) (360 mg) + 2 (50 mg) (100 mg)

- De aanbevolen dosering is 360 mg OPDIVO iedere 3 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met 1 mg/kg YERVOY iedere 6 weken intraveneus toegediend gedurende 30 minuten en platina-bevattende chemotherapie iedere 3 weken toegediend.
- Na afronden van 2 cycli chemotherapie wordt de behandeling voortgezet met 360 mg OPDIVO iedere 3 weken intraveneus toegediend in combinatie met 1 mg/kg YERVOY iedere 6 weken.
- Het wordt aanbevolen om de behandeling voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.
- OPDIVO dient als eerste toegediend te worden, gevolgd door YERVOY en daarna door chemotherapie op dezelfde dag.
- Gebruik aparte infuuszakken en filters voor iedere infusie.



OPDIVO + YERVOY: Stappen voor het bereiden van de infusie

Berekenen van het volume OPDIVO 10 mg/ml en YERVOY 5 mg/ml dat toegediend moet worden

Voor een gewicht van 80 kg:



VOLUME OPDIVO EN YERVOY TOE TE DIENEN IN DE **COMBINATIEFASE**

Volume **OPDIVO**:



$$\frac{\text{Dosis: } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg: } \mathbf{80 \text{ mg}}}{\text{OPDIVO concentraat: } \mathbf{10 \text{ mg/ml}}} = \mathbf{8 \text{ ml}}$$

OPDIVO kan verdund worden tot maximaal 80 ml om een minimumconcentratie van 1 mg/ml te bereiken.

Volume **YERVOY**:



$$\frac{\text{Dosis: } 80 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg: } \mathbf{240 \text{ mg}}}{\text{YERVOY concentraat: } \mathbf{5 \text{ mg/ml}}} = \mathbf{48 \text{ ml}}$$

YERVOY kan verdund worden tot maximaal 240 ml om een minimumconcentratie van 1 mg/ml te bereiken.

VOLUME OPDIVO IN DE **MONOTHERAPIEFASE** BIJ VOLWASSENEN

Dosis OPDIVO: **240 MG**



1 x 240 mg injectieflacon OPDIVO

Dosis OPDIVO: **480 MG**













2 x 240 mg injectieflacon OPDIVO

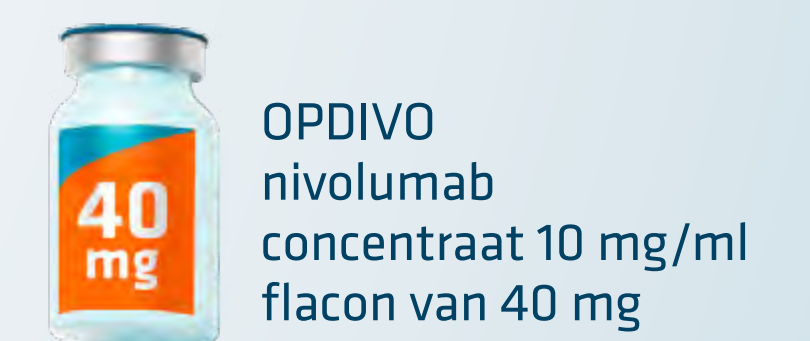
Opdivo + YERVOY: Bereiding van de dosering gevorderd melanoom



COMBINATIEFASE

Gewicht van de volwassen patient	Dosering OPDIVO (1 mg/kg)	Dosering YERVOY (3 mg/kg)	Aantal flacons nodig voor de bereiding van de dosering
41 - 50 kg	41 - 50 mg	123 - 150 mg	 (80 mg) +  (150 mg)
51 - 66 kg	51 - 66 mg	153 - 198 mg	 (80 mg) +  (200 mg)
67 - 80 kg	67 - 80 mg	201 - 240 mg	 (80 mg) +  (250 mg)
81 - 83 kg	81 - 83 mg	243 - 249 mg	 (100 mg) +  (250 mg)
84 - 100 kg	84 - 100 mg	252 - 300 mg	 (100 mg) +  (300 mg)

- OPDIVO 1 mg/kg nivolumab als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten; gevolgd door YERVOY 3 mg/kg ipilimumab als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.
- Deze combinatie wordt om de 3 weken toegediend, 4 keer in totaal.
- OPDIVO dient als eerste toegediend te worden, gevolgd door YERVOY op dezelfde dag.
- Nieuwe infuuszakken en -filters gebruiken bij elke infusie.



OPDIVO + YERVOY: Stappen voor het bereiden van de infusie

Berekenen van het volume OPDIVO 10 mg/ml en YERVOY 5 mg/ml dat toegediend moet worden in 1^{ste} lijns RCC*

Voor een gewicht van 80 kg:



VOLUME OPDIVO EN YERVOY TOE TE DIENEN IN DE **COMBINATIEFASE**

Volume **OPDIVO**:



$$\frac{\text{Dosis: } 80 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg: } 240 \text{ mg}}{\text{OPDIVO concentraat: } 10 \text{ mg/ml}} = 24 \text{ ml}$$

OPDIVO kan verdund worden tot maximaal 240 ml om een minimumconcentratie van 1 mg/ml te bereiken.

Volume **YERVOY** :



$$\frac{\text{Dosage : } 80 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg : } 80 \text{ mg}}{\text{Concentration de YERVOY : } 5 \text{ mg/mL}} = 16 \text{ ml}$$

YERVOY kan verdund worden tot maximaal 80 ml om een minimumconcentratie van 1 mg/ml te bereiken.

VOLUME OPDIVO IN DE **MONOTHERAPIEFASE**

Dosis OPDIVO: **240 MG**



1 x 240 mg injectieflacon OPDIVO

Dosis OPDIVO: **480 MG**



2 x 240 mg injectieflacon OPDIVO

*volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel

Opdivo + YERVOY: Bereiding van de dosering 1^{ste} lijnsbehandeling van gevorderd Niercelcarcinoom*



COMBINATIEFASE

Gewicht van de volwassen patient	Dosering OPDIVO (3 mg/kg)	Dosering YERVOY (1 mg/kg)	Aantal flacons nodig voor de bereiding van de dosering
41 - 46 kg	123 - 138 mg	41 - 46 mg	 (140 mg)  (50 mg)
47 - 50 kg	141 - 150 mg	47 - 50 mg	 (160 mg)  (50 mg)
51 - 53 kg	151 - 159 mg	51 - 53 mg	 (160 mg)  (100 mg)
54 - 60 kg	162 - 180 mg	54 - 60 mg	 (180 mg)  (100 mg)
61 - 66 kg	183 - 198 mg	61 - 66 mg	 (200 mg)  (100 mg)
67 - 80 kg	201 - 240 mg	67 - 80 mg	 (240 mg)  (100 mg)
81 - 93 kg	243 - 279 mg	81 - 91 mg	 (280 mg)  (100 mg)
94 - 100 kg	282 - 300 mg	94 - 100 mg	 (300 mg)  (100 mg)

- OPDIVO 3 mg/kg nivolumab als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten; gevolgd door YERVOY 1 mg/kg ipilimumab als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.
- Deze combinatie wordt om de 3 weken toegediend, 4 keer in totaal.
- OPDIVO dient als eerste toegediend te worden, gevolgd door YERVOY op dezelfde dag.
- Nieuwe infuuszakken en -filters gebruiken bij elke infusie.



OPDIVO nivolumab concentraat 10 mg/ml flacon van 100 mg



OPDIVO nivolumab concentraat 10 mg/ml flacon van 40 mg



OPDIVO nivolumab concentraat 10 mg/ml flacon van 120 mg



OPDIVO nivolumab concentraat 10 mg/ml flacon van 240 mg



YERVOY ipilimumab concentraat 5 mg/ml flacon van 200 mg



YERVOY ipilimumab concentraat 5 mg/ml flacon van 50 mg



*volwassenen met gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel

OPDIVO + YERVOY: Stappen voor het bereiden van de infusie

De te verdunnen OPDIVO-oplossing is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die een gering aantal deeltjes kan bevatten.

- 1** Berekening van het volume OPDIVO 10 mg/ml en YERVOY 5 mg/ml dat toegediend moet worden (zie volgende pagina).
- 2** Flacon niet schudden. Inspecteer de te verdunnen OPDIVO-oplossing en YERVOY-oplossing om te controleren op de aanwezigheid van vreemde deeltjes of een abnormale kleur.
- 3** Neem het voor de verdunning benodigde volume van de OPDIVO-oplossing en YERVOY-oplossing af met behulp van een **steriele spuit** van een daarvoor geschikte grootte.
- 4** Breng de te verdunnen oplossing over in een **steriele, geëvacueerde glazen flacon of infusieflacon** (PVC of polyolefine).
- 5** Indien van toepassing, **verdunnen met het benodigde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.**
- 6** Meng de infusie zachtjes door handmatig rond te draaien.
- 7** Bewaar ongebruikte oplossing voor infusie niet voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig actuele voorschriften.
- 8** Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, moet deze onder specifieke omstandigheden worden bewaard (zie het gedeelte 'Bewaring').

OPDIVO + YERVOY: Toediening

TOEDIENING VAN DE INTRAVENEUZE INFUSIE



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

1

Dien OPDIVO
via intraveneuze infusie toe in
30 of 60 minuten,
afhankelijk van de dosis



2

Dien YERVOY
via intraveneuze infusie
toe in 30 of 90 minuten

Niet toedienen als intraveneuze push- of bolusinjectie

Niet gelijktijdig
met andere geneesmiddelen toedienen via dezelfde IV-lijn

Gebruik een infusieset en een steriele,
niet-pyrogene **inlinefilter** met lage eiwitbinding
(poriegrootte tussen 0,2 µm en 1,2 µm)

Reinig de infusielijn na toediening van
de OPDIVO of YERVOY-dosis



NaCl

Natriumchloride 9 mg/ml
(0,9%) oplossing voor injectie

OF



Glucose

50 mg/ml (5%)
glucoseoplossing voor injectie

REACTIES DIE GEPAARD GAAN MET DE INFUSIE

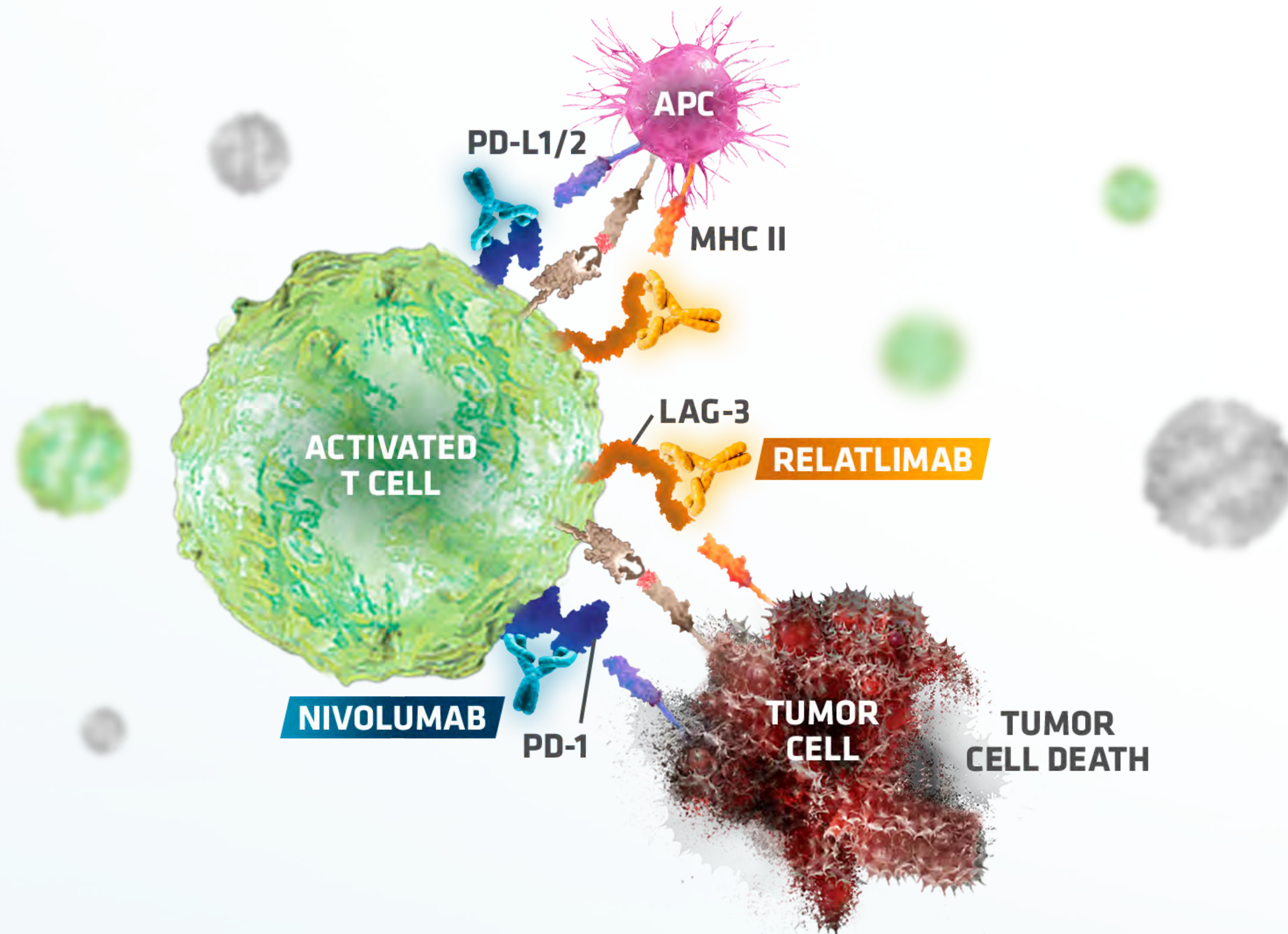
- In combinatie met YERVOY en chemotherapie moet OPDIVO als eerste gegeven worden, gevolgd door ipilimumab en daarna door chemotherapie op dezelfde dag. Gebruik aparte infuuszakken en filters voor iedere infusie.
- Patiënten met lichte of matige infusiereacties kunnen OPDIVO of YERVOY in combinatie met YERVOY krijgen indien nauwlettend gemonitord en met gebruik van premedicatie volgens lokale behandelingsrichtlijnen voor profylaxe of infusiereacties.
- In geval van ernstige of levensbedreigende infusiereacties moet de infusie worden gestaakt en geschikte medische behandeling worden gestart.
- Incidentie van infusiereacties:
 - 3,9% met OPDIVO (160/4122), waaronder 9 gevallen van graad 3 en 3 gevallen van graad 4.
 - 3,8% bij OPDIVO 1 mg/kg in combinatie met YERVOY 3 mg/kg (17/448); alle waren graad 1 of 2 in ernst. Graad 2 gevallen werden gemeld bij 2,2% (10/448) van de patiënten. Er werden geen graad 3-5 gevallen gemeld.
 - 3,8% bij OPDIVO 3mg/kg in combinatie met YERVOY 1mg/kg (25/666); alle waren graad 1 of 2 in ernst. Graad 2 gevallen werden gemeld bij 2,4% (16/666) van de patiënten. Er werden geen graad 3-5 gevallen gemeld.



DUALE IMMUNOTHERAPIEEN OPDIVO + RELATLIMAB (OPDUALAG)

OPDUALAG®: WERKINGSMECHANISME

Opdualag® werkt synergetisch op LAG-3 en PD-1 om de T-celactiviteit te verbeteren en een antitumorrespons te bevorderen.



OPDUALAG®: DOSERING EN TOEDIENING

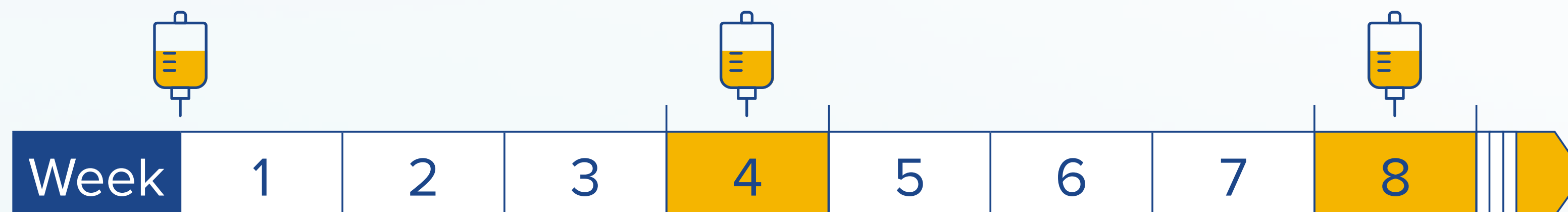
2 flacons* zijn nodig voor 1 toediening



De injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld ter illustratie.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab. Deze dosis is vastgesteld voor adolescenten die ten minste 30 kg wegen.

Opdualag® is een vaste dosiscombinatie van nivolumab en relatlimab en wordt om de 4 weken als een intraveneuze infusie toegediend gedurende 30 minuten.



Elke 4 weken

De behandeling met Opdualag® moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.

*Eén flacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.

OPDUALAG®: BEREIDING VAN DE INFUSIE

- Controleer het Opdualagconcentraat op deeltjes of verkleuring. De flacon niet schudden. Opdualag® is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Gooi de flacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als deze vreemde deeltjes bevat.
- Trek de vereiste hoeveelheid Opdualagconcentraat op met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit en breng het concentraat over in een steriele infuuszak (ethylvinylacetaat [EVA], polyvinylchloride [PVC] of polyolefine).
- Indien van toepassing de Opdualagoplossing verdunnen met het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Omde 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.

OPDUALAG®: SPECIALE VOORZORGEN BIJ BEWAREN

- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De ongeopende flacons kunnen worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode tot 72 uur.

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 omgevingslicht
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	24 uur (van in totaal 7 dagen bewaren)

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing, ongeacht het verdunningsmiddel, onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

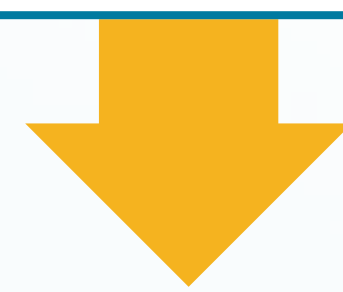
OPDUALAG®: TOEDIENING

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

Opdualag-infusie intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 minuten. Gebruik van een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inline- of add-onfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm) wordt aanbevolen.

Opdualag-infusie is verenigbaar met EVA, PVC en polyolefine infuuszakken, PVC-infusiesets en inlinefilters met membranen van polyethersulfon (PES), nylon en polyvinylideenfluoride (PVDF) met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Niet tegelijkertijd met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen.



Na toediening van de dosis Opdualag® de lijn spoelen



NaCl

met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
oplossing voor injectie

OF



Glucose

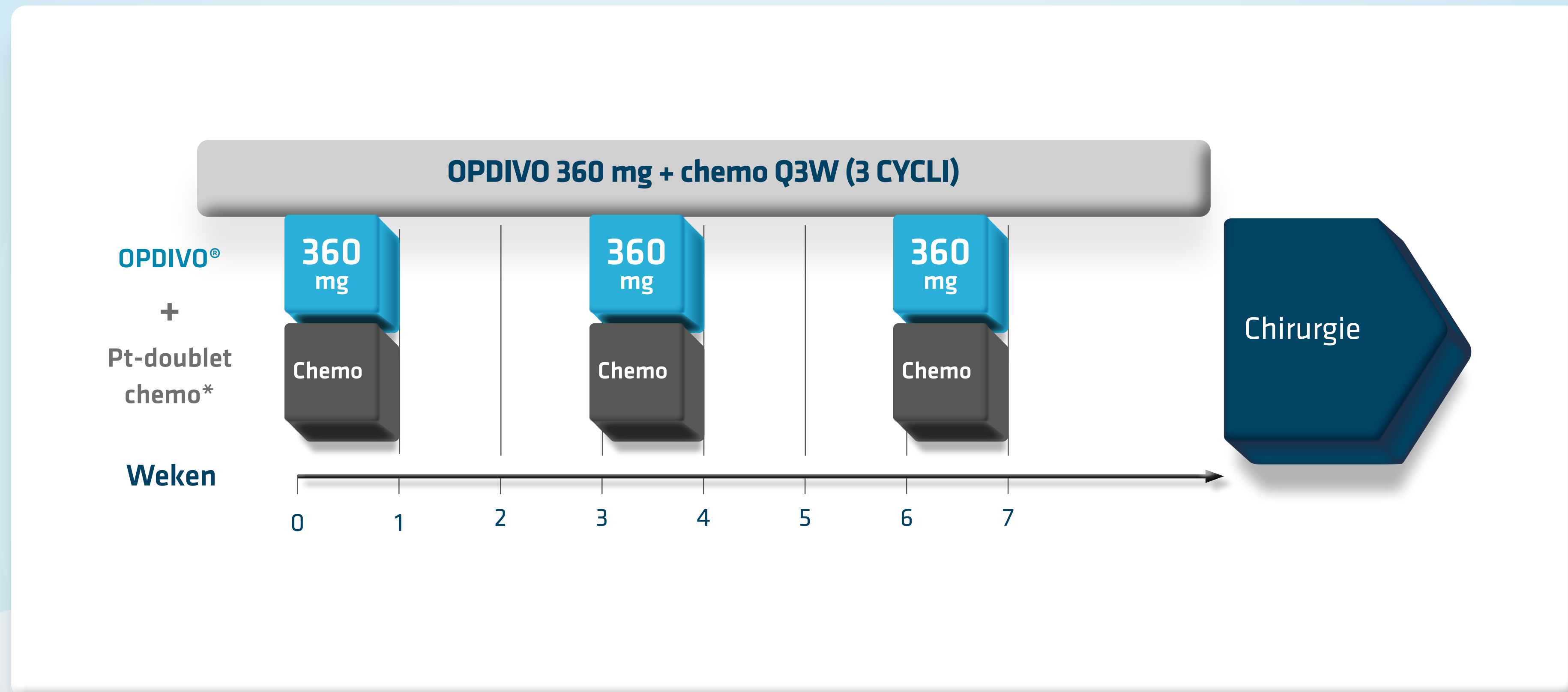
50 mg/ml (5%) glucoseoplossing
voor injectie.

IN COMBINATIE
MET ANDERE THERAPIEEN



OPDIVO + CHEMOTHERAPIE : 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 $\geq 1\%$

DOSERING VOOR

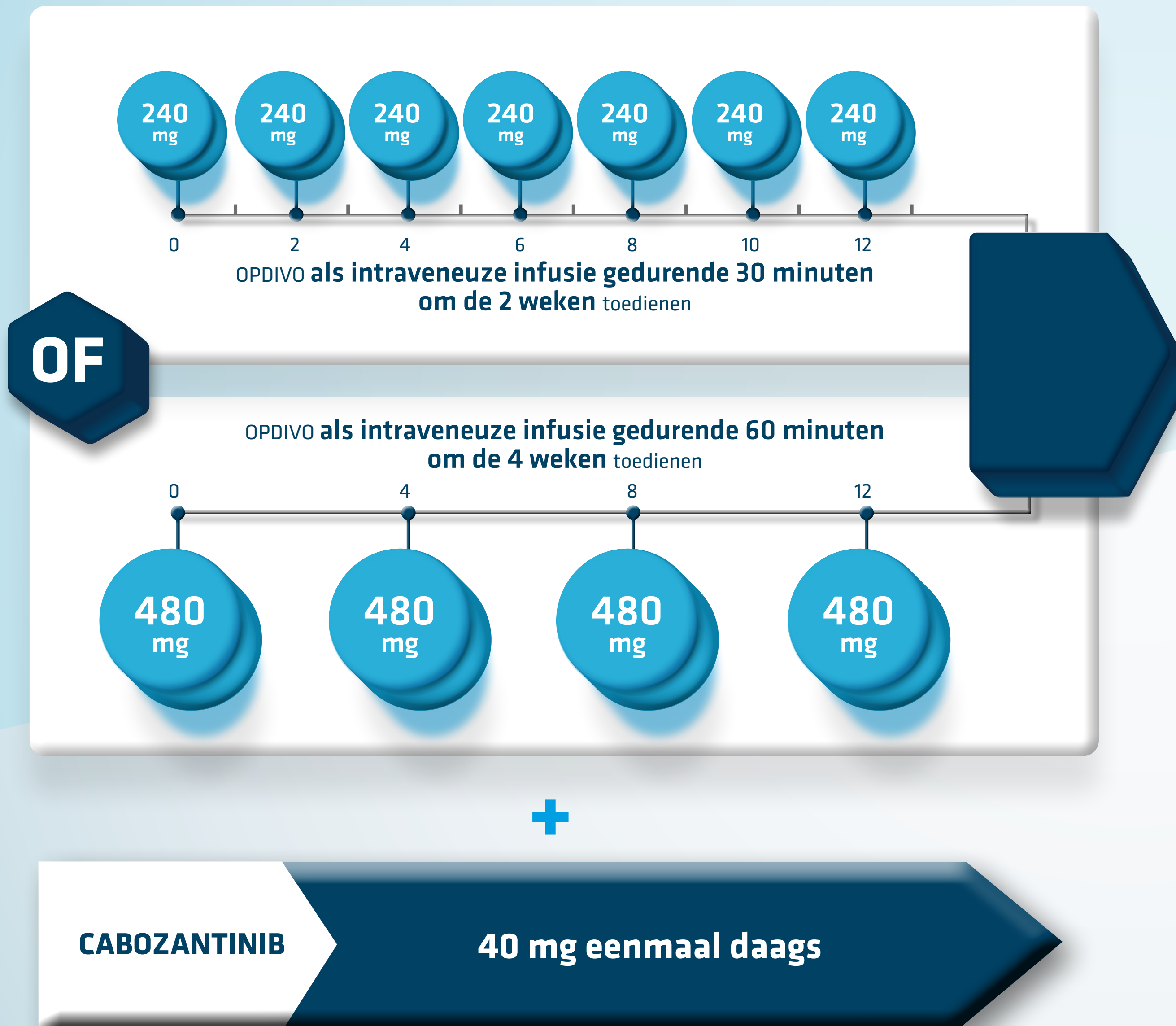


- De aanbevolen dosering is 360 mg nivolumab iedere 3 weken in 3 cycli intraveneus toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met platina bevattende chemotherapie

OPDIVO + CABOZANTINIB : eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen



DOSERING VOOR



Bij de behandeling met OPDIVO in combinatie met cabozantinib moet OPDIVO worden voortgezet tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.

Cabozantinib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van cabozantinib

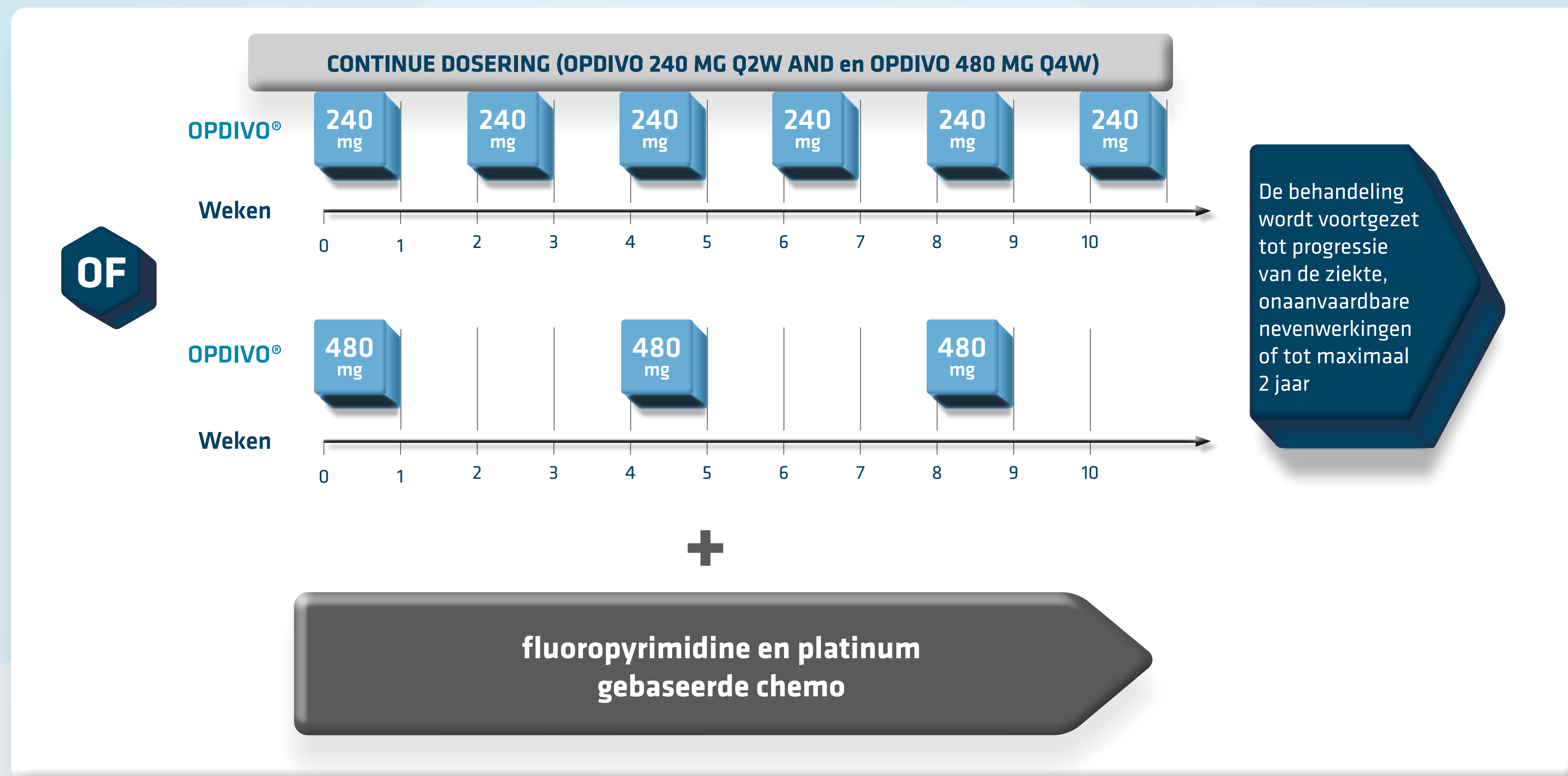
- Opdivo wordt intraveneus toegediend gedurende 30 minuten (240mg) of 60 minuten (480 mg)
- CABOZANTINIB wordt oraal toegediend

OPDIVO + CABOZANTINIB : eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen

- De aanbevolen dosering is 240 mg nivolumab iedere 2 weken intraveneus toegediend of 480 mg iedere 4 weken toegediend in combinatie met 40 mg cabozantinib iedere dag oraal toegediend.
- Bij de behandeling met OPDIVO in combinatie met cabozantinib moet OPDIVO worden voortgezet tot progressie van de ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie. Cabozantinib moet worden voortgezet tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van cabozantinib
- 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.

OPDIVO + CHEMOTHERAPIE: 1st lijnsbehandeling voor inoperable, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met tumorcel-PD-L1 \geq 1%

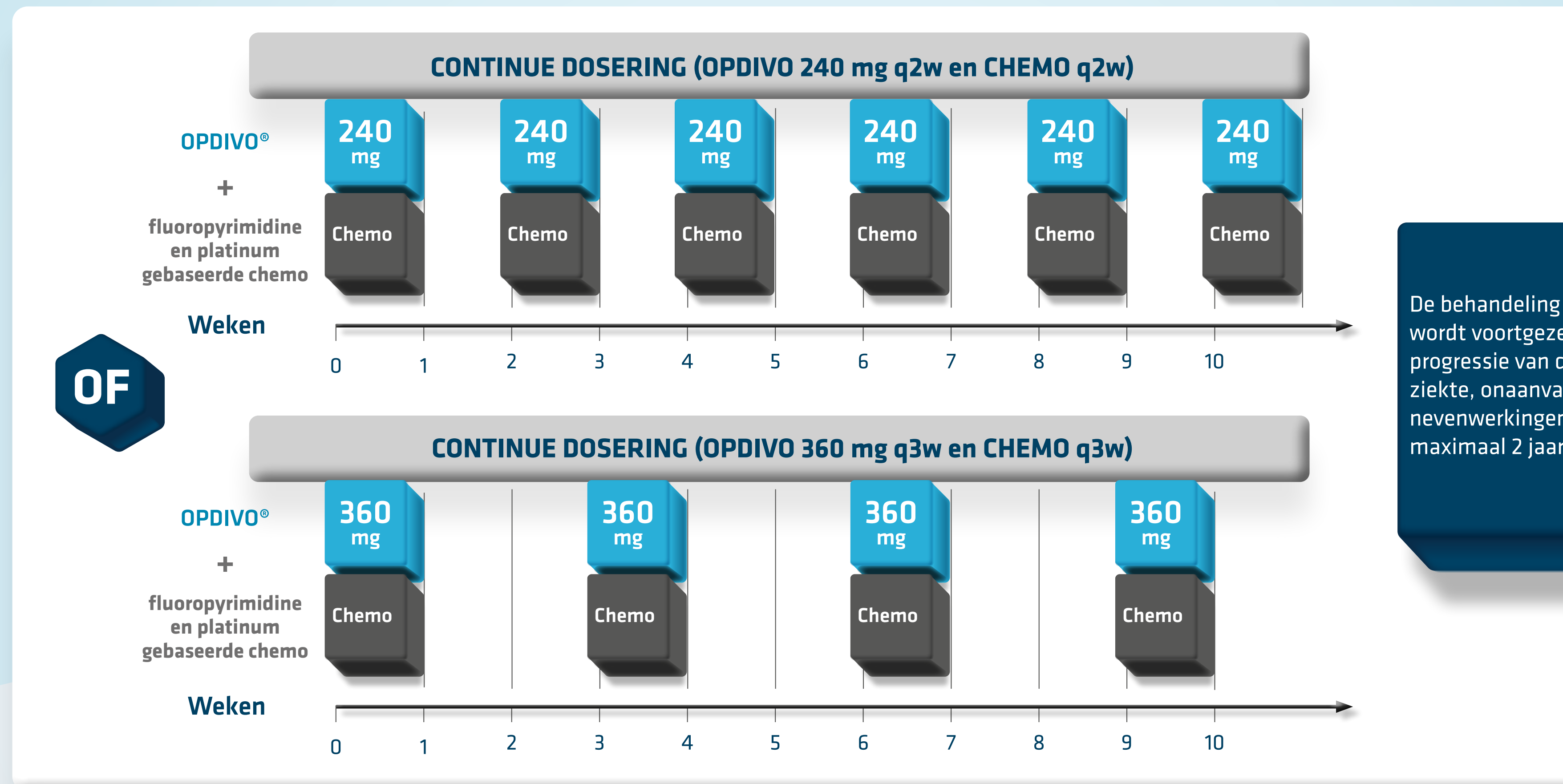
DOSERING VOOR



- De aanbevolen dosis is **240 mg OPDIVO**, intraveneus toegediend gedurende **30 minuten**, in combinatie met fluoropyrimidine en platinum-gebaseerde chemotherapie, **elke 4 weken toegediend** **OF** **480 mg OPDIVO**, intraveneus toegediend gedurende 30 minuten, in combinatie met fluoropyrimidine en platinum-gebaseerde chemotherapie, **elke 4 weken toegediend**.
- Behandeling met **OPDIVO** wordt aanbevolen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen of tot 24 maanden zonder ziekteprogressie.
- Dosisverhogingen of -verlagingen worden niet aanbevolen wanneer OPDIVO wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met andere therapeutische middelen. Uitgestelde toedieningen of onderbrekingen van de behandeling kunnen nodig zijn, afhankelijk van de individuele tolerantie en verdraagbaarheid voor de behandeling.**

OPDIVO + CHEMOTHERAPY: 1^{ste} lijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus

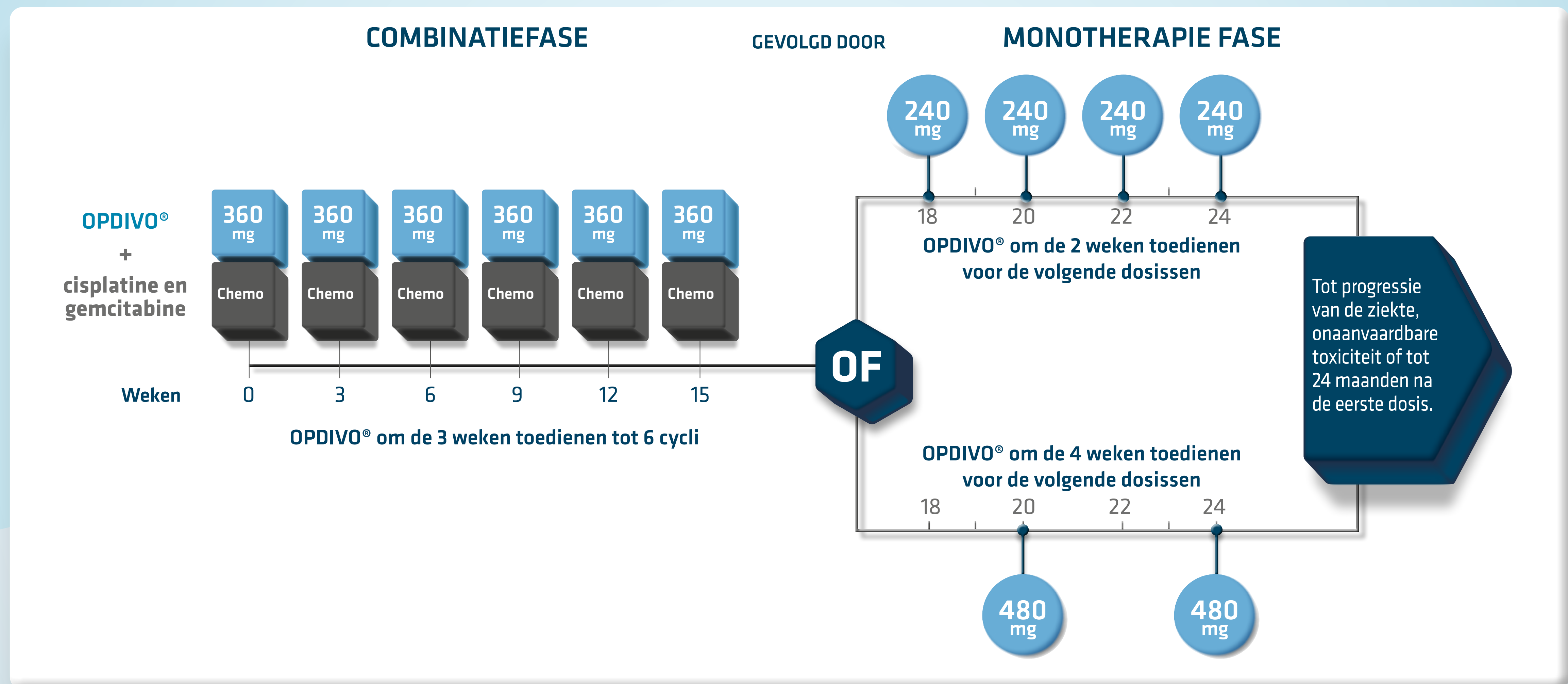
DOSERING VOOR



- De aanbevolen dosering is **360 mg OPDIVO** iedere **3 weken** intraveeus toegediend gedurende **30 minutes** in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie **OF** **240 mg OPDIVO** iedere **2 weken** intraveneus toegediend gedurende **30 minuten** in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie.
- Het wordt aanbevolen om de behandeling met **OPDIVO** voort te blijven zetten tot progressie van de ziekte, onacceptabele adverse events of tot 24 maanden bij patiënten zonder ziekteprogressie.
- Dosisverhogingen of -verlagingen wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van het toedienen kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.**

OPDIVO + CHEMOTHERAPIE: 1^{ste} lijnsbehandeling van inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom

DOSERING VOOR



- De aanbevolen dosering is 360 mg OPDIVO® om de 3 weken intraveeus toegediend gedurende 30 minutes in combinatie met cisplatine en gemcitabine voor maximum 6 cycli, gevolgd door OPDIVO® 240 mg in monotherapie intraveeus toegediend gedurende 30 minuten om de 2 weken OF OPDIVO 480 mg om de 4 weken. Behandeling met OPDIVO® is aanbevolen tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of tot 24 maanden na de eerste dosis, afhankelijk van wat als eerste optreedt.



MANAGEMENT VAN BIJWERKINGEN

Opsporen van immuungerelateerde bijwerkingen

- Behandelen met OPDIVO en YERVOY kan leiden tot **ontstekingsreacties** door toegenomen of bovenmatige activiteit van het immuunsysteem (**immuungerelateerde bijwerkingen**) en waarschijnlijk door het werkingsmechanisme. De longen, het maag-darmstelsel, het zenuwstelsel, de lever, de nieren, het endocriene stelsel, de huid en andere organen kunnen aangetast worden door immuungerelateerde bijwerkingen die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn.
- Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis), omdat de bijwerkingen van immunotherapie op elk moment tijdens of na de behandeling kunnen optreden.**
- Zolang er **geen andere oorzaken** worden opgespoord, worden tekenen en symptomen die duiden op immuungerelateerde bijwerkingen (kortademigheid, hoesten, diarree, frequentere ontlasting, bloed in de ontlasting, verhoogde leverwaarden, endocrinopathie en huiduitslag) beschouwd als ontstekingen en veroorzaakt door immunotherapie.
- Een vroege diagnose en een juiste en consistente behandeling** zijn van essentieel belang om levensbedreigende complicaties te voorkomen.
- In vergelijking met OPDIVO-monotherapie kwamen immuungerelateerde bijwerkingen vaker voor bij de combinatietherapie van OPDIVO met YERVOY. Immuungerelateerde bijwerkingen traden op met vergelijkbare frequenties wanneer OPDIVO werd toegediend in combinatie met cabozantinib, als bij nivolumab als monotherapie. Daarom gelden de richtlijnen voor immuungerelateerde bijwerkingen zoals hieronder beschreven voor de OPDIVO-component in de combinatie, behalve wanneer specifiek vermeld. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen werden met succes behandeld door het volgen van de behandelingsalgoritmen, nl. het toedienen van **corticosteroiden** en het **aanpassen van het behandelingsplan**. Immuungerelateerde bijwerkingen die optreden in meer dan één lichaamsdeel kunnen gelijktijdig ontstaan.
- Cardiale bijwerkingen en longembolie** zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen, alsook op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die kunnen duiden op verstoringen in de elektrolytenbalans en uitdroging voor en periodiek tijdens de behandeling. OPDIVO in combinatie met YERVOY moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen.

Behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde bijwerkingen zijn over het algemeen reversibel te behandelen, zolang ze maar vroeg en op de juiste manier worden behandeld, waaronder het toedienen van corticosteroiden en het aanpassen van het behandelingsplan in functie van de ernst van de bijwerking.

De volgende aanbevelingen voor het behandelen van bijwerkingen zijn van algemene aard. Voor de behandeling van orgaanspecifieke immuungerelateerde bijwerkingen raadpleegt u de Samenvatting van de Productkenmerken of de volgende behandelingsalgoritmen.

Graad 1

- In het algemeen geldt: behandel symptomatisch.

Graad 2

- In het algemeen geldt: behandel met orale corticosteroiden
- Stel de immunotherapie uit totdat de symptomen verdwenen zijn en de behandeling met corticosteroiden afgerond is

Graad 3 of 4

- Behandel over het algemeen intraveneus met corticosteroiden; na verbetering van de symptomen moeten de corticosteroiden worden afgebouwd gedurende een periode van ten minste één maand
- Als er ondanks corticosteroidetherapie geen verbetering of juist een verslechtering optreedt, dienen niet-steroïde immunosuppressiva te worden toegediend.
- Graad 3: immunotherapie uitstellen of permanent staken
- Graad 4: immunotherapie permanent staken

Overhandig de patiëntenwaarschuwingskaart aan uw patiënten en informeer ze over het volgende:

- Op welke symptomen moet worden gelet
- Waarom het belangrijk is om symptomen onmiddellijk aan u als behandelend arts te melden
- Waarom het belangrijk is dat patiënten niet proberen om zelf de symptomen te behandelen zonder u als behandelend arts te raadplegen

In het geval van een immuungerelateerde bijwerking:

- Volg de aanbevelingen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen bij immunotherapieën en de Samenvatting van de Productkenmerken
- Instrueer patiënten om u als behandelend arts onmiddellijk te informeren over nieuwe, aanhoudende of verslechterende symptomen

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ **YERVOY**
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen

- 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 **OPDIVO** of **OPDIVO in combinatie met YERVOY** worden gestaakt en corticosteroïden worden toegediend.
- Als immunosuppressie met corticosteroïden 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 corticosteroïden zou moeten worden toegevoegd indien ondanks het gebruik van corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt.
- OPDIVO of OPDIVO in combinatie met YERVOY dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroïden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt.
- Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten **profylactische antibiotica** worden gebruikt.
- OPDIVO als monotherapie of OPDIVO 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.**
- Als OPDIVO toegediend wordt in combinatie met YERVOY en een van de middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt.
- Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan kan de combinatiebehandeling of OPDIVO monotherapie weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.
- De behandeling met OPDIVO, zowel in monotherapie als in combinatie met YERVOY, moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen.
- Als **OPDIVO** gebruikt wordt **in combinatie met cabozantinib**, zijn de aanpassingen in de behandeling in tabel 5 ook van toepassing op OPDIVO. Aanvullend hierop geldt het volgende voor stijgingen in leverenzymen bij RCC-patiënten die behandeld worden met OPDIVO in combinatie met cabozantinib:
Als ALAT of ASAT > 3 keer ULN maar ≤ 10 keer ULN zonder gelijktijdig totaal bilirubine ≥ 2 keer ULN, moeten zowel OPDIVO als cabozantinib worden gestaakt tot deze bijwerkingen zijn verminderd naar graad 0-1. Behandeling met 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.

Aanbevolen behandelingswijzigingen voor OPDIVO of OPDIVO in combinatie

Immuungerelateerde bijwerking	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
	- OPDIVO+YERVOY	Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde hepatitis	Graad 4 diarree of colitis	Behandeling definitief staken
	Graad 2 verhoging van aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) of totaal bilirubine	Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is
Nefritis en verstoorde nierfunctie	Graad 3 of 4 verhoging van ASAT, ALAT, of totaal bilirubine	Behandeling definitief staken
	Graad 2 of 3 creatinineverhoging	Onderbreek dosis/doses totdat de creatinewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
Immuungerelateerde endocrinopathieën	Graad 4 creatinineverhoging	Behandeling definitief staken
	Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis Graad 2 bijnierinsufficiëntie Graad 3 diabetes	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie zolang er geen symptomen aanwezig zijn
Immuungerelateerde cutane bijwerkingen	Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 diabetes	Behandeling definitief staken
	Graad 3 uitslag	Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is
	Graad 4 uitslag	Behandeling definitief staken
Andere bijwerkingen	Stevens-Johnson syndroom (SJS) of Toxische epidermale necrolyse (TEN)	Behandeling definitief staken
	Graad 3 (voor het eerst opgeden)	Onderbreek dosis/doses
	Myocarditis 3de graad	Behandeling definitief staken
	Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag	Behandeling definitief staken

Optreden van immuungerelateerde bijwerkingen met OPDIVO

De bijwerkingen die gemeld zijn in de gepoolde dataset voor patiënten die werden behandeld met OPDIVO als monotherapie bij de verschillende tumortypes (n=4122).

Immuungerelateerde bijwerking	Alle graden	Graad 3-4	Mediane tijd tot aanvang	Mediane tijd tot herstel	% patiënten met resolutie van bijwerking
Pneumonitis	3,3 %	<1 %	15,1 weken (0,7-85,1)	6,7 weken (0,1 ⁺ -109,1 ⁺)	69 %
Diaree of colitis	15,4 %	1,5 %	8,3 weken (0,1-115,6)	2,9 weken (0,1-124,4 ⁺)	90 %
Hepatitis	8,0 %	1,9%*	10,6 weken (0,1-120,0)	6,1 weken (0,1-126,4 ⁺)	81 %
Nefritis en nierfunctiestoornissen	2,6 %	<0,5 %*	12,1 weken (0,1-79,1)	8,0 weken (0,3-79,1 ⁺)	69 %
Endocrinopathieën	zie bijsluiter	zie bijsluiter	11,1 weken (0,1-126,7)	48,6 weken (0,4-204,4 ⁺)	49 %
Uitslag	30 %	1,3 %**	6,7 weken (0,1-121,1)	20,1 weken (0,1 -192,7 ⁺)	65 %



* Er werden geen graad 5 gevallen gemeld
 ** Er werden geen graad 4 of 5 gevallen gemeld
 † Gecensureerde waarneming

Optreden van immuungerelateerde bijwerkingen met OPDIVO in combinatie met YERVOY (met of zonder chemotherapie)

De immuungerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij de verschillende tumortypes (n = 2094), met een minimale follow-up van 6 tot 47 maanden

Immuungerelateerde bijwerking	Alle graden	Graad 3-4	Mediane tijd tot aanvang	Mediane tijd tot herstel	% patiënten met resolutie van bijwerking
Pneumonitis	6,9 %	1,5 %*	2,7 maanden (0,1 -56,8)	6,1 weken (0,3-149,3 ⁺)	82 %
Diarree of colitis	27,7 %	6,9 %*	1,4 maanden (0,0 -48,9)	2,7 weken (0,1-159,4 ⁺)	91 %
Hepatitis	19,2 %	9,0 %*	1,9 maanden (0,0 -36,6)	5,3 weken (0,1-157,9 ⁺)	88 %
Nefritis en nierfunctiestoornissen	6,1 %	1,5 %*	2,5 maanden (0,0 -34,8)	6,3 weken (0,1-172,1 ⁺)	76 %
Endocrinopathieën	zie bijsluiter	zie bijsluiter	2,1 maanden (0,0 -28,1)	0,3-257,1 ⁺ weken	41 %
Uitslag	46,2 %	4,6 %*	0,7 maanden (0,0 -33,8)	11,1 weken (0,1-268,7 ⁺)	70 %



* Er werden geen graad 5 gevallen gemeld
+ Gecensureerde waarneming

IMMUUNGERELATEERDE BIJWERKINGEN MET OPDUALAG®

Immuungerelateerde bijwerkingen, ^a n (%)	Opdualag® (n = 355)		OPDIVO® (n = 359)	
	Alle graden	Graad 3–4	Alle graden	Graad 3–4
Hypothyreoïdie/thyreoïditis	66 (18.6)	0	53 (14.8)	0
Rash	39 (11.0)	3 (0.8)	28 (7.8)	5 (1.4)
Diarree/colitis	25 (7.0)	5 (1.4)	12 (3.3)	5 (1.4)
Hyperthyreoïdie	23 (6.5)	0	25 (7.0)	0
Hepatitis	21 (5.9)	15 (4.2)	11 (3.1)	6 (1.7)
Bijnierinsufficiëntie	19 (5.4)	6 (1.7)	4 (1.1)	0
Pneumonitis	14 (3.9)	2 (0.6)	7 (1.9)	2 (0.6)
Hypofysitis	10 (2.8)	2 (0.6)	4 (1.1)	1 (0.3)
Nefritis en nierfunctiestoornissen	7 (2.0)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.1)
Overgevoeligheid	5 (1.4)	0	5 (1.4)	0

Aanvullende bijwerkingen: myocarditis (elke graad) trad op bij 6 (1,7%) patiënten met Opdualag® en 2 (0,6%) met OPDIVO®. Troponine monitoring werd uitgevoerd gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling volgens protocol.

Optreden van immuungerelateerde bijwerkingen met OPDIVO in combinatie met Cabozantinib

De immuungerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn in de gepoolde dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken in combinatie met cabozantinib 40 mg eenmaal daags bij RCC met een minimale follow-up van 16,0 maanden (n=320).

Immuungerelateerde bijwerking	Alle graden	Graad 3-4	Mediane tijd tot aanvang	Mediane tijd tot herstel	% patiënten met resolutie van bijwerking
Pneumonitis	5,6%	1,6%*	26,9 weken (12,3 - 74,3)	7,5 weken (2,1 à 60,7)	77,8%
Diarree of colitis	59,1%	6,3% - 0,6%	12,9 weken (0,3 - 110,9)	12,9 weken (0,1 - 139,7 ⁺)	76,1%
Hepatitis	41,6%	10,3% - 0,6%	8,3 weken (0,1 - 107,9)	9,6 weken (0,1 - 89,3 ⁺)	75,9%
Nefritis en nierfunctiestoornissen	10,0%	1,3%*	14,2 weken (2,1 - 87,1)	10,1 weken (0,6 - 90,9 ⁺)	58,1%
Endocrinopathieën	43,1%	0,9%** 1,9%***	12,3 weken (2,0 - 89,7)	0,9 - 132,0 ⁺ weken	35,2%
Uitslag	62,8%	10,6%*	6,14 weken (0,1 - 104,4)	18,1 weken (0,1 - 130,6 ⁺)	68,2%



* Er werden geen graad 4 of 5 gevallen gemeld
 ** graad 3 schildklierandoeningen
 *** graad 3 bijnierinsufficiëntie

Optreden van immuungerelateerde bijwerkingen met OPDIVO in combinatie met chemotherapie

De immuungerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn in de gepoolde dataset van nivolumab 240 mg iedere 2 weken of 360 mg iedere 3 weken in combinatie met chemotherapie bij de verschillende tumortypes (n = 1268), met een minimale follow-up van 12,1 tot 20 maanden voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC, of na 3 cycli van behandeling voor reseceerbare NSCLC.

Immuungerelateerde bijwerking	Alle graden	Graad 3-4	Mediane tijd tot aanvang	Mediane tijd tot herstel	% patiënten met resolutie van bijwerking
Pneumonitis	4,8 %	1,2 %*	24,1 weken (1,6 - 96,9)	10,4 weken (0,3 ⁺ - 121,3 ⁺)	68,9 %
Diarree of colitis	26,4 %	4,0 %*	4,3 weken (0,1 - 93,6)	1,4 weken (0,1 - 117,6 ⁺)	88,0 %
Hepatitis	20,0 %	3,0 %*	7,0 weken (0,1 - 84,1)	7,4 weken (0,4 - 150,6 ⁺)	81,1 %
Nefritis en nierfunctiestoornissen	8,8 %	1,2 %*	9,6 weken (0,7-60,7)	11,1 weken (0,1-91,1)	64,3 %
Endocrinopathieën	zie bijsluiter	zie bijsluiter	13,0 weken (2,0 - 124,3)	(0,4 - 221,6 ⁺)	40,9 %
Uitslag	24,1 %	2,4 %**	6,6 weken (0,1 - 97,4)	13,6 weken (0,1 - 188,1 ⁺)	67,0 %



* Er werden geen graad 5 gevallen gemeld
 ** Er werden geen graad 4 of 5 gevallen gemeld
 + Gecensureerde waarneming

Voor het starten van immunotherapie

Volgende lichamelijke onderzoeken, laboratoriumtesten en beeldvorming worden aanbevolen als referentiepunt voor het starten van immunotherapie (Referentie: Champiat et al. Ann Oncol 2016; 27:559-574).

LIJST VAN BASISONDERZOEKEN VOOR HET STARTEN VAN IMMUNOTHERAPIE

Lichamelijke onderzoeken

- Performance status
- Gewicht, grootte, body mass index
- Hartslag en bloeddruk
- Algemene symptomen zoals asthenie of eetlust
- Aandacht besteden aan reeds bestaande klachten met betrekking tot: darm-transit, kortademigheid en hoesten, huiduitslag, misselijkheid, hoofdpijn, tekenen van motorische of zintuiglijke neuropathie en gewrichtspijn
- Geschiedenis van koorts of recente infectie
- Baseline electrocardiogram
- Lopende behandeling

Laboratorium testen

- Complete bloedbeeld
- Serum elektrolyten: Na, K, alkalische reserve, calcium, fosfor, urinezuur, ureum, creatinine
- Glycemie
- Totaal bilirubine, AST, ALT, GGT, PAL
- Albuminemia, CRP
- TSH, T4
- Cortisol en ACTH om 08:00
- LH, FSH, estradiol, testosteron
- Proteïnurie
- Virologie: HIV, HCV en HBV serologie
- Antilichaam: ANA, TPO, TG

Beeldvorming

- X-ray borst
- Thoracale CT-scan

Iedere andere evaluatie kan ook nodig zijn.

Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Gedurende de behandeling met immunotherapie¹

- Nieuwe symptomen of een verhoging van bestaande symptomen moeten worden gecontroleerd en worden onderzocht.
- Voordat immunotherapie wordt toegediend moeten voorschijvers routine laboratoriumtests uitvoeren waaronder: een **complete bloedbeeld, nierfunctie-, serum elektrolyten-, glycemie-, CRP-, coagulatie- en leverfunctietesten**. Deze waarden moeten altijd vergeleken worden met de basiswaarden om gelijdelijke veranderingen op te sporen.
- Er wordt aanbevolen om TSH en proteïnurie om de 2 maanden te evalueren.
- Naast de gewoonlijke tumor evaluaties wordt geen bijkomende beeldvorming aanbevolen in de afwezigheid van symptomen.

Corticosteroïde dosis equivalenten^{1,2,3}

Corticosteroïd	Dosisequivalent
Betamethason (langdurige werking)	1,2 mg
Dexamethason (langdurige werking)	1,5 mg
Methylprednisolon (middellange werking)	8 mg
Triamcinolon (middellange werking)	8 mg
Prednison (middellange werking)	10 mg
Prednisolon (middellange werking)	10 mg
Hydrocortison (kortdurende werking)	40 mg
Cortison (kortdurende werking)	50 mg

1. Dixon JS. Second-line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases. Informa Health Care, 1991. (456).
2. Meikle AW and Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Am J of Med 1977;63:200.
3. Webb R, Singer M. Oxford Handbook of Critical Care. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2005.
Zie Opdivo bijsluiter voor meer informatie



Immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen elk orgaansysteem aantasten. Hierbij een schematische weergave van het lichaam en de orgaansystemen die het meest worden aangetast.

Ademhalingsstelsel

Tekenen en symptomen zoals:

- Kortademigheid
- Hoesten

Huid

Symptomen zoals:

- Jeuk
- Huiduitslag

Nieren

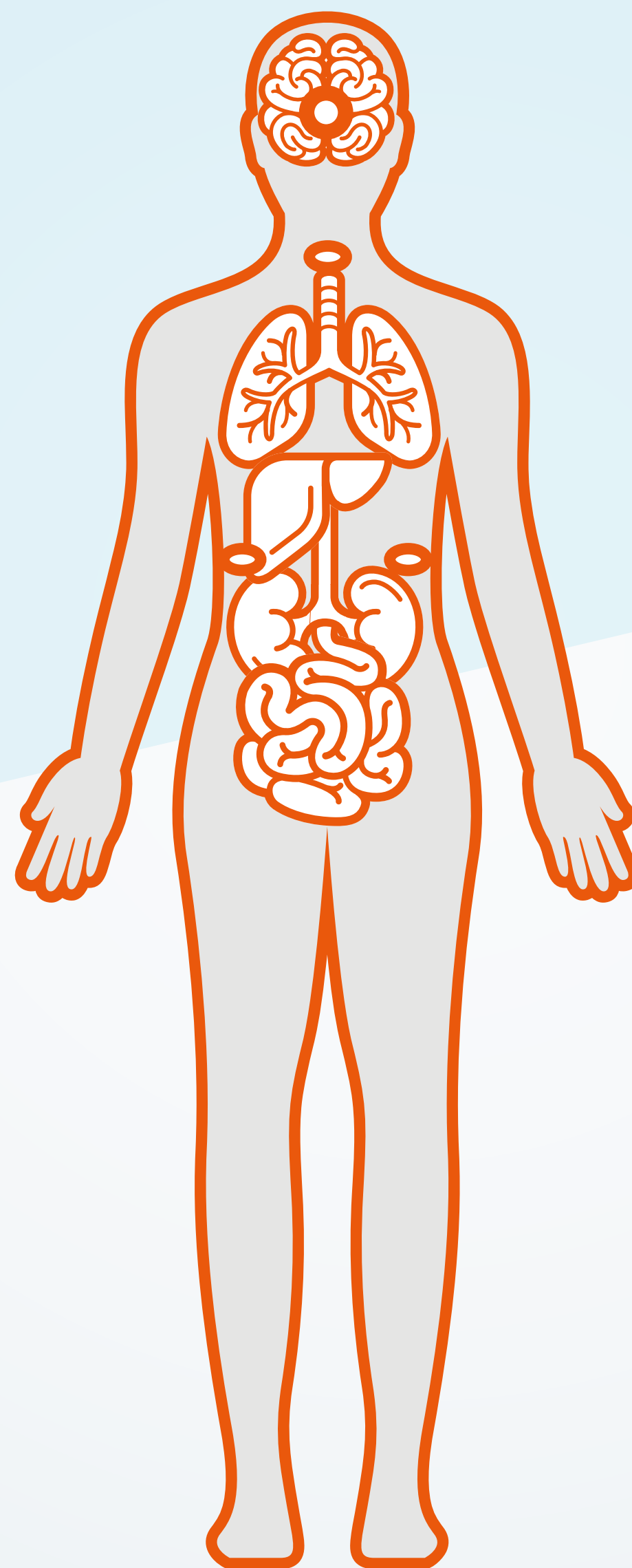
Symptomen zoals:

- Bloed in de urine
- Verhoogd serumcreatinine
- Verminderde hoeveelheid urine

Zenuwstelsel

Tekenen en symptomen zoals:

- Neuropathie
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Spierzwakte
- Tekenen van verlamming



Endocrien stelsel

Tekenen en symptomen zoals:

- Vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Veranderingen in de psychische gesteldheid
- Significante resultaten in schildklierfunctietests en/of serumchemie

Lever

Tekenen zoals:

- Verhoging van leverwaarden (bv. AST, ALT of totaal bilirubine)

Maagdarmstelsel

Tekenen en symptomen zoals:

- Diarree
- Buikpijn
- Bloed in de ontlasting

Overige bijwerkingen

Voor andere, vermoedelijk immuungerelateerde bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met OPDUALAG, OPDIVO en/of YERVOY verwijzen we naar de Samenvatting van de Productkenmerken.

Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ cabozantinib

Behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen



Comprehensive recommendations on the diagnostic algorithm and treatment of different types of irAE

<https://www.bsmo.be/immunomanager/>



Belgian Multidisciplinary Immunotoxicity Board (BITOX)

<https://www.bsmo.be/multidisciplin-immunotox-meeting/>



Belangrijke overwegingen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen (irAEs)



Multidisciplinaire
aanpak
is vereist voor
een optimaal beheer



Educatie voor
de zorgverleners
en patiënten is essentieel
voor vroegtijdige opsporing



Opdualag
(nivolumab/relatlimab)

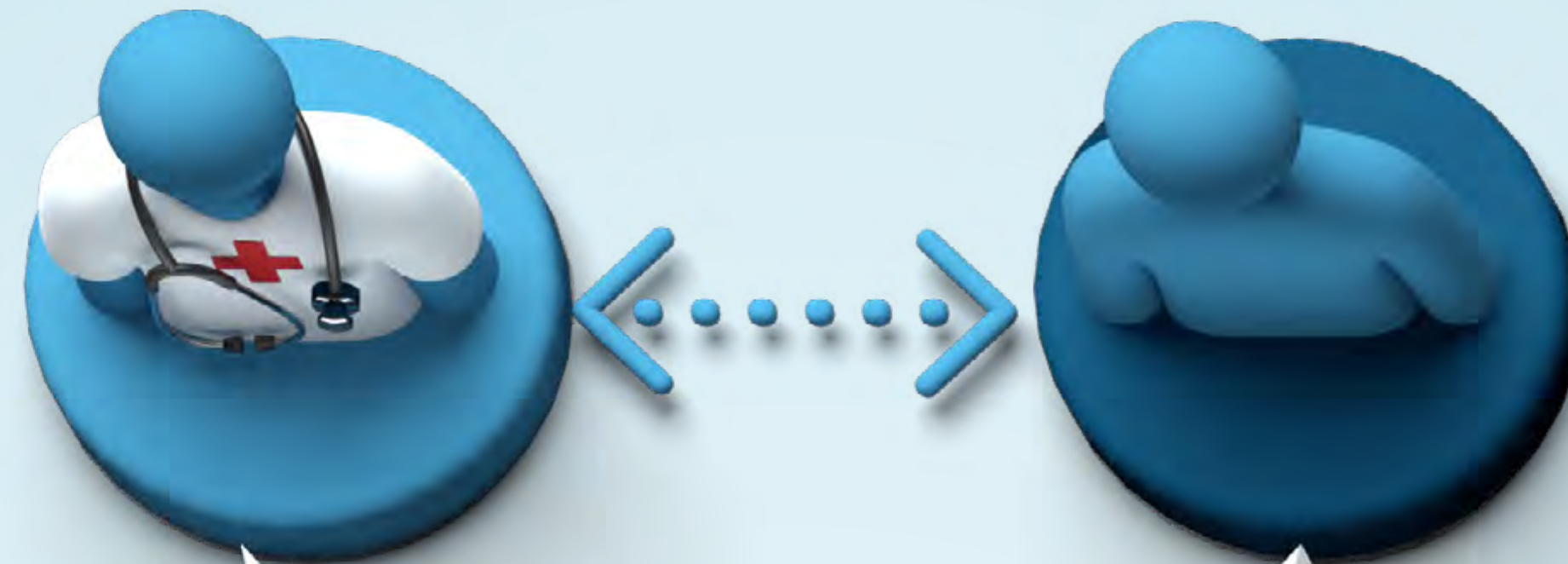
OPDIVO
(nivolumab)

OPDIVO
(nivolumab)

+ YERVOY
(ipilimumab)

OPDIVO + cabozantinib
(nivolumab)

Patiëntenwaarschuwingskaart



Het is van essentieel belang de met de behandeling gepaard gaande risico's met uw patiënten te bespreken en hen een patiëntenwaarschuwingskaart mee te geven zodat ze:



U direct waarschuwen bij mogelijke bijwerkingen

Hun symptomen niet zonder uw medisch advies met andere geneesmiddelen gaan behandelen

Om exemplaren van het voorlichtingsmateriaal te bestellen neemt u telefonisch contact op met: +32 2 352 75 60 of per e-mail op safety_belgium@bms.com of contacteer uw medische vertegenwoordiger.





SPECIALE VOORZORGEN

OPDIVO: Ziekte-specifieke voorzorgen (1/5)

Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet OPDIVO met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

ADJUVANTE BEHANDELING VAN MELANOOM

- Patiënten met een autoimmuunziekte in de voorgeschiedenis
- Patiënten met een aandoening waarbij systemische behandeling met corticosteroïden of andere immunosuppressieve medicatie nodig was
- Patiënten die eerder waren behandeld voor melanoom
- Patiënten die eerder waren behandeld met een anti-PD(L)1-2, anti-CD137 of anti-CTLA4-antilichaam
- Patiënten jonger dan 18 jaar.

GEVORDERD MELANOOM

- Patiënten met baseline performance score ≥ 2
- Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale
- Patiënten met auto-immuunziekte
- Patiënten die behandeld werden met systemische immunosuppressiva voorafgaand aan deelname aan het onderzoek
- Patiënten met oog-/uveamelanoom
- Patiënten met een graad 4 bijwerking die gerelateerd was aan anti-CTLA-4-behandeling

OPDIVO: Ziekte-specifieke voorzorgen (2/5)

NIET-KLEINCELLIGE LONGKANKER NEOADJUVANT

- Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 ,
- Patiënten met actieve auto-immuunziekte,
- Patiënten met symptomatische interstitiële longziekte,
- Patiënten met medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was,
- Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde ziekte, die eerder een antikankerbehandeling kregen voor reseceerbare ziekte, of met bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties

EERSTELIJSBEHANDELING VAN NSCLC

- Patiënten met actieve auto-immuunziekte
- Patiënten met symptomatische interstitiële longziekte
- Patiënten met medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was
- Patiënten met actieve (onbehandelde) hersenmetastasen
- Patiënten die eerder systemische behandeling kregen voor gevorderde ziekte
- Oudere patiënten (≥ 75 jaar)

NIET-KLEINCELLIGE LONGKANKER

- Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
- Patiënten met actieve hersenmetastasen
- Patiënten met een auto-immuunziekte
- Patiënten met symptomatische interstitiële longziekte
- Patiënten die met systemische immunosuppressiva zijn behandeld voorafgaand aan deelname aan registratiestudies

MALIGNIE PLEURAAL MESOTHELIOOM

- Patiënten met primitief peritoneaal, pericardiaal, testis- of tunica vaginalis mesothelioom
- Patiënten met interstitiële longziekte
- Patiënten met actieve auto-immuunziekte
- Patiënten met medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was
- Patiënten met hersenmetastasen

OPDIVO: Ziekte-specifieke voorzorgen (3/5)

NIERCELCARCINOOM

- Patiënten met een geschiedenis van- of met gelijktijdige hersenmetastasen
- Actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immuunsuppressie nodig is
- 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. Leverenzymen moeten vóór aanvang en periodiek gedurende de behandeling worden gecontroleerd
- 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. 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 basi

KLASSIEK HODGKIN LYMFOOM (CHL)

- Patiënten met actieve auto-immuunziekte
 - Patiënten met symptomatische interstitiële longziekte
- Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij cHL*

Voorlopige resultaten van de follow-up van patiënten die een allogene HSCT ondergaan na blootstelling aan OPDIVO, lieten een hoger aantal gevallen van acute “graft-versus-host-disease” en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit zien dan verwacht.

HOOFD- EN HALSKANKER

- Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
- Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen
- Patiënten met actieve auto-immuunziekte
- Patiënten met een medische aandoeningen waarbij systemische immunosuppressie nodig is
- Patiënten met nasofarynx- of speekselklierkanker

OPDIVO: Ziekte-specifieke voorzorgen (4/5)

ADJUVANTE UROTHEELCARCINOOM

- Patiënten met een baseline performance score 2 (met uitzondering van patiënten met een baseline performance score van 2 die geen cisplatinebevattende neoadjuvante chemotherapie hadden ontvangen en niet in aanmerking kwamen voor adjuvante chemotherapie met cisplatine)
- Patiënten met aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte
- Patiënten met een medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was na chirurgie

UROTHEELCARCINOOM

- Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
- Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen
- Patiënten met actieve auto-immuunziekte
- Patiënten met een medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig wa

OPDIVO: Ziekte-specifieke voorzorgen (5/5)

- CARCINOOM VAN DE OESOFAGUS OF GASTRO-OESOFAGEALE OVERGANG ADJUVANT**
 - Patiënten met een baseline performance score ≥ 2 ,
 - Patiënten die geen gelijktijdige chemoradiotherapie (CRT) ondergingen voorafgaand aan de operatie,
 - Patiënten met reseceerbare stadium IV-ziekte,
 - Patiënten met actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was, werden uitgesloten van deelname aan het klinische onderzoek naar OC en GEJC

- OESOFAGEAAL PLAVEISELCELCARCINOOM NA EERDERE EERSTELIJSBEHANDELING MET CHEMOTHERAPIE**
 - Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
 - Patiënten met symptomatische hersenmetastasen of die daarvoor behandeld moesten worden
 - Patiënten met een schijnbare tumorinvasie in organen aangrenzend aan de oesofagus
 - Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was

- OESOFAGEAAL PLAVEISELCELCARCINOOM**
 - Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressie nodig was
 - 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 het klinische onderzoek naar OSCC

- ADENOCARCINOOM UGI**
 - Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
 - Patiënten met onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel
 - Patiënten met actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte of medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was

- COLORECTAALCARCINOOM DMMR OF MSI-H**
 - Patiënten met een baseline performance score ≥ 2
 - Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen
 - Patiënten met actieve auto-immuunziekte of met een medische aandoeningen waarvoor systemische immunosuppressie nodig was

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

OPDIVO: Contra-indicaties en interacties met andere geneesmiddelen

CONTRA-INDICATIES

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.

PATIËNTEN OP EEN GECONTROLEERD NATRIUMARM DIEET

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

INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

- Daar monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450(CYP)- enzymen of andere geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, is niet te verwachten dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen effect heeft op de farmacokinetiek van OPDIVO.

SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIE

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

OPDIVO: Speciale populaties



Pediatrische patiënten

- De veiligheid en werkzaamheid van YERVOY in combinatie met nivolumab in kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld, behalve bij adolescenten van 12 jaar en ouder met melanoom



Oudere patiënten

- Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar).



Nierfunctiestoornis

- Een dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is niet nodig.
- Ernstige nierfunctiestoornis: gegevens te beperkt op dit moment.



Leverfunctiestoornis

- Een dosisaanpassing bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is niet nodig.
- Gegevens afkomstig van patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt.
- OPDIVO moet zeer zorgvuldig worden gebruikt bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.



Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of zwanger kunnen worden

- **Zwangerschap**
Het gebruik van OPDIVO wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico.
Uit dieronderzoek is embryo-foetale toxiciteit gebleken. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende de gehele behandeling en moet worden voortgezet gedurende minstens 5 maanden na de laatste infusie met OPDIVO.
- **Borstvoeding**
Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met OPDIVO moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.
- **Vruchtbaarheid**
Het effect van OPDIVO op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is onbekend.

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Opdualag 240 mg/80 mg concentraat voor oplossing voor infusie
2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab. Eén injectiefloacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab. Nivolumab en relatlimab zijn humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonale antilichamen geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-techniek. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
3. FARMACEUTISCHE VORM Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die zo goed als vrij is van deeltjes. De oplossing heeft een pH-waarde van ongeveer 5,8 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg.
4. KLINISCHE GEGEVENS
4.1 Therapeutische indicaties Opdualag is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumorPD-L1-expressie < 1%.
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. Patiënten die behandeld worden met Opdualag, moeten de patiëntkaart krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van Opdualag (zie ook de bijsluiter).
PD-L1-test Patiënten moeten worden geselecteerd voor behandeling met Opdualag op basis van de tumor-PD-L1-expressie, bevestigd aan de hand van een gevalideerde test (zie rubriek 4.4 en 5.1).
Dosering De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Deze dosis is vastgesteld voor adolescente patiënten die ten minste 30 kg wegen (zie rubriek 5.2). De behandeling met Opdualag moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. Dosisescalatie of -verlaging wordt niet aanbevolen. Uitsfel of staken van de toediening kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor het definitief of tijdelijk staken van de behandeling worden beschreven in tabel 1. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4.
Tabel 1: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor Opdualag 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 of 3 diarree of colitis : Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is;
Graad 4 diarree of colitis: Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde hepatitis
Verhogingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) tot meer dan 3 keer en tot maximaal 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) of Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 1,5 keer en maximaal 3 keer ULN: Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is;
Verhogingen van ASAT of ALAT tot meer dan 5 keer ULN onafhankelijk van baselijn of *Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 3 keer ULN of Gelijkijdige verhoging van ASAT of ALAT tot meer dan 3 keer ULN en verhoging van totaal bilirubine tot meer dan 2 keer ULN:* Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde nefritis en verstoorde nierfunctie
Graad 2 of 3 creatinineverhoging : Onderbreek dosis/doses totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is;
Graad 4 creatinineverhoging: Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde endocrinopathiën
Symptomatische graad 2 of 3 hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypofosfit, Graad 2 bijniëriinsufficiëntie, Graad 3 diabetes: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie^a zolang er geen symptomen aanwezig zijn;
Graad 4 hypothyroïdie, Graad 4 hyperthyroïdie, Graad 4 hypofosfit, Graad 3 of 4 bijniëriinsufficiëntie, Graad 4 diabetes: Behandeling definitief staken
Immuungerelateerde huidreacties
Graad 3 rash: Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is;
Verdenking op Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necolyse (TEN): Onderbreek dosis/doses;
Graad 4 rash, Bevestigde SJS/TEN: Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4)
Immuungerelateerde myocarditis
Graad 2 myocarditis Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is;
Graad 3 of 4 myocarditis: Behandeling definitief staken
Andere immuungerelateerde 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 corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag: Behandeling definitief staken.
Let op: De gradering van de toxiciteit is in overeenstemming met de terminologiecriteria van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).
^a Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn beschreven in rubriek 4.4.
^b De veiligheid van het opnieuw starten van Opdualag bij patiënten die eerder immuungerelateerde myocarditis hadden, is niet bekend.
Speciale patiëntengroepen
Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van Opdualag bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).
Ouderen Er is geen aanpassing van de dosis Opdualag nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).
Nierfunctiestoornis Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is 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 Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.
Wijze van toediening Opdualag is alleen voor intraveneus gebruik. Het moet als intraveneuze infusie worden toegediend gedurende 30 minuten. Opdualag mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend. Opdualag kan onverdund worden gebruikt, of mag worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6). 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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
4.8 Bijwerkingen
Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Nivolumab in combinatie met relatlimab gaat gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen (zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" hieronder). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (41%), skeletspierstelselpijn (32%), rash (29%), artralgie (26%), diarree (26%), pruritus (26%), hoofdpijn (20%), nausea (19%), hoesten (16%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), buikpijn (14%), vitiligo (13%), pyrexie (12%), constipatie (11%), urineweginfectie (11%), dyspneu (10%) en braken (10%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn bijniëriinsufficiëntie (1,4%), anemie (1,4%), rugpijn (1,1%), colitis (1,1%), diarree (1,1%), myocarditis (1,1%), pneumonie (1,1%) en urineweginfectie (1,1%). Percentages van bijwerkingen van graad 3-5 bij patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom waren 43% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab en 35% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab.
Tabel met de lijst van bijwerkingen
De veiligheid van nivolumab in combinatie met relatlimab is beoordeeld bij 355 patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom (onderzoek CA224047). Bijwerkingen die gemeld werden in de dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, met een mediane follow-up van 19,94 maanden, zijn weergegeven in tabel 2. De frequenties die hierboven en in tabel 2 worden genoemd, zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.
Tabel 2: Bijwerkingen in klinische onderzoeken
Infecties en parasitaire aandoeningen
Zeer vaak: urineweginfectie;
Vaak: bovenste-luchtweginfectie;
Soms: folliculitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer vaak: anemie^a, lymfopenie^a, neutropenie^a, leukopenie^a;
Vaak: trombocytopenie^a, eosinoflie;
Soms: hemolytische anemie
Endocriene aandoeningen
Zeer vaak: hypothyreoïdie;
Vaak: bijniëriinsufficiëntie, hypofosfit, hyperthyreoïdie, thyroïditis;
Soms: hypopituitarisme, hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: verminderde eetlust;
Vaak: diabetes mellitus, hypoglykemie^a, gewichtsverlies, hyperurikemie, hypoaalbuminemie, dehydratie
Psychische stoornissen
Vaak: verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: hoofdpijn;
Vaak: perifere neuropathie, duizeligheid, dysgeusie;
Soms: encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, optische neuritis
Oogaandoeningen
Vaak: uveïtis, gezichtsvermogen afgenomen, droog oog, verhoogde lacrimatie;
Soms: ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada, oculaire hyperemie
Hartaandoeningen
Vaak: myocarditis;
Soms: pericardeffusie
Bloedvataandoeningen
Vaak: flebitis
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen
Zeer vaak: dyspneu, hoesten;
Vaak: pneumonitis^a, neusverstopping;
Soms: astma
Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: diarree, braken, nausea, buikpijn, constipatie;
Vaak: colitis, pancreatitis, gastritis, dysfagie, stomatitis, droge mond;
Soms: oesofagitis
Lever- en galaandoeningen
Vaak: hepatitis;
Soms: cholangitis
Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: rash, vitiligo, pruritus;
Vaak: alopecia, lichenoïde keratose, fotosensitiviteitsreactie, droge huid;
Soms: pemfigoïd, psoriasis, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen
Zeer vaak: skeletspierstelselpijn, artralgie;
Vaak: artritis, spierspasmen, spierzwakte;
Soms: myositis, syndroom van Sjögren, polymyalgia rheumatica, reumatoïde arthritis, systemische lupus erythematoses
Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: nierfalen, proteinurie;
Soms: nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: ozoöspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: vermoeidheid, pyrexie;
Vaak: oedeem, griepachtige ziekte, rillingen
Onderzoeken
Zeer vaak: verhoogd ASAT^a, verhoogd ALAT^a, hyponatriëmie^a, verhoogd creatinine^a, verhoogde alkalische fosfatase^a, hyperkaliëmie^a, hypocalciëmie^a, hypomagnesiëmie^a, hypercalciëmie^a, hypokaliëmie^a;
Vaak: verhoogd bilirubine^a, hypernatriëmie^a, hypermagnesiëmie^a, verhoogd troponine, verhoogd gamma-glutamyltransferase, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd lipase, verhoogd amylase;
Soms: verhoogde C-reactieve proteïne, verhoogde rodebloedceldsedimentatiesnelheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Vaak: infusiegerelateerde reactie ^a
De frequenties van laboratoriumtermen geven het percentage patiënten weer dat een verslechtering liet zien ten opzichte van de baselijn van de laboratoriummetingen.
^b Er zijn fatale gevallen gemeld in het klinische onderzoek.
Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Immuungerelateerde pneumonitis
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, is pneumonitis, waaronder interstiële longziekte en longinfiltratie opgetreden bij 5,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,8%. Fatale voorvallen traden op bij 0,28% van de patiënten. Mediane tijd tot aanvang was 28 weken (spreiding: 3,6-94,4). Herstel trad op bij 83,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 12,0 weken (spreiding: 2,1-29,7^c). Immuungerelateerde pneumonitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,7% van de patiënten, en bij 55,6% van de patiënten met immuungerelateerde pneumonitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Immuungerelateerde colitis
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad bij 15,8% van de patiënten diarree, colitis of frequente ontlasting op. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 2,0%. Mediane tijd tot aanvang was 14 weken (spreiding: 0,1-95,6). Herstel trad op bij 92,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3,9 weken (spreiding: 0,1-136,9^c). Immuungerelateerde colitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 33,9% van de patiënten met immuungerelateerde colitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Immuungerelateerde hepatitis
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden afwijkingen in leverfunctietests op bij 13,2% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 3,9%. Mediane tijd tot aanvang was 11 weken (spreiding: 2,0-144,9). Herstel trad op bij 78,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 1,0-88,1^c). Immuungerelateerde hepatitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 38,3% van de patiënten met immuungerelateerde hepatitis was een hoge dosis corticosteroiden nodig.
Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden nefritis of nierfunctiestoornis op bij 4,5% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 21 weken (spreiding: 1,9-127,9). Herstel trad op bij 81,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 8,1 weken (spreiding: 0,9-91,6^c). Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 25,0% van de patiënten met immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Immuungerelateerde endocrinopathiën
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden endocrinopathiën op bij 26% van de patiënten. Schildklier-aandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie, traden op bij 20,8% van de patiënten. Er waren geen voorvallen van schildklier-aandoeningen graad 3/4. Bijniëriinsufficiëntie (waaronder bijniërschorsinsufficiëntie) trad op bij 4,8% van de patiënten. Voorvallen van bijniëriinsufficiëntie graad 3/4 traden op bij 1,4%. Er waren geen voorvallen van hypopituitarisme graad 3/4. Hypofosfitis trad op bij 1,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van hypofosfitis graad 3/4 was 0,3%. Diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1) trad op bij 0,3% van de patiënten. Percentage voorvallen van diabetes mellitus graad 3/4 was 0,3%. Mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathiën was 13 weken (spreiding: 1,0-73,0). Herstel trad op bij 27,7% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 176,0^c weken. Immuungerelateerde endocrinopathiën hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 7,4% van de patiënten met immuungerelateerde endocrinopathiën was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Immuungerelateerde huidreacties
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden rash, waaronder pruritus en vitiligo op bij 45,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 8 weken (spreiding: 0,1-116,4). Herstel trad op bij 47,5% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,1-166,9^c weken. Immuungerelateerde huidreacties hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 0,3% van de patiënten, en bij 3,8% van de patiënten met immuungerelateerde huidreacties was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Immuungerelateerde myocarditis
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad myocarditis op bij 1,4% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,6%. Mediane tijd tot aanvang was 4,14 weken (spreiding: 2,1-6,3). Herstel trad op bij 100% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3 weken (1,9-14,0). Myocarditis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,4% van de patiënten, en bij 100% van de patiënten met immuungerelateerde myocarditis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.
Infusugerelateerde reacties
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden overgevoeligheds-/infusreacties op bij 6,8% van de patiënten. Alle voorvallen waren graad 1/2.
Afwijkende laboratoriumwaarden
Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, was het deel van de patiënten dat een verschuiving ten opzichte van baselijn naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had, als volgt: 3,6% voor anemie, 5,2% voor lymfopenie, 0,3% voor neutropenie, 0,6% voor verhoogde alkalische fosfatase, 2,9% voor verhoogde ASAT, 3,5% voor verhoogde ALAT, 0,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 0,9% voor verhoogde creatinine, 1,5% voor hyponatriëmie, 1,8% voor hyperkaliëmie, 0,3% voor hypokaliëmie, 0,9% voor hypercalciëmie, 0,6% voor hypocalciëmie, 0,9% voor hypermagnesiëmie en 0,6% voor hypomagnesiëmie.
Immuunegeniciteit
Voor de patiënten die in onderzoek CA224047 beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen relatlimab, was de incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen relatlimab en neutraliserende antilichamen tegen relatlimab in de groep met Opdualag respectievelijk 5,6% (17/301) en 0,3% (1/301). De incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen nivolumab en neutraliserende antilichamen tegen nivolumab in de groep met Opdualag was respectievelijk 4,0% (12/299) en 0,3% (1/299), vergelijkbaar met wat werd gezien in de groep met nivolumab, respectievelijk 6,7% (19/283) en 0,4% (1/283). Er was geen bewijs voor een veranderde PK of werkzaamheid of een veranderd veiligheidsprofiel bij de ontwikkeling van antilichamen tegen nivolumab of relatlimab.
Speciale patiëntengroepen
Ouderen Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (zie rubriek 5.1).
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.
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/1/22/1679/001
9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING
10. VOORWAARDEN VAN LEVERING Geneesmiddel onderworpen aan beperkt medisch voorschrift
10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 15 november 2023. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

Ex-Factory (HTVA)

OPDUALAG® 240mg/80mg (NIVOLUMAB/RELATLIMAB) €5.765,00