

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Nivolumab.

Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab.

Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Nivolumab.

Eine 24-ml-Durchstechflasche enthält 240 mg Nivolumab.

Nivolumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die wenige helle Schwebstoffe enthalten kann. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0 und eine Osmolalität von ca. 340 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Adjuvante Behandlung des Melanoms

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Urothelkarzinom

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) je nach Indikation, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab-Monotherapie

Indikation*	Empfohlene Dosis und Infusionszeit
Melanom (Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms oder adjuvante Behandlung)	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nierenzellkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Klassisches Hodgkin-Lymphom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten
Urothelkarzinom	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten

*Gemäß der Monotherapie-Indikation in Abschnitt 4.1.

Falls Patienten mit Melanom oder RCC von der 2-wöchentlichen Gabe von 240 mg umgestellt werden sollen auf 480 mg alle 4 Wochen, soll die erste 480 mg-Dosis zwei Wochen nach der letzten 240 mg-Dosis verabreicht werden. Dagegen soll ein Patient, der von der 4-wöchentlichen Gabe von 480 mg umgestellt werden soll auf 240 mg alle 2 Wochen, die erste 240 mg-Dosis vier Wochen nach der letzten 480 mg-Dosis verabreicht bekommen.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Melanom

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für die ersten 4 Anwendungen. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher die Nivolumab-Monotherapie entweder mit 240 mg alle 2 Wochen **oder** 480 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht wird, wie in Tabelle 2 dargestellt. In der Monotherapiephase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden; oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Melanom

	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	1 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Ipilimumab	3 mg/kg über 90 Minuten	-

Nierenzellkarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg Nivolumab in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen **oder**

480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird wie in Tabelle 3 dargestellt. In der Monotherapiephase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden; oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Nierenzellkarzinom

	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapiephase
Nivolumab	3 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Ipilimumab	1 mg/kg über 30 Minuten	-

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO 12 Monate.

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 4 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 4: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarröh oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
Immunvermittelte Kolitis	Diarröh oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Kolitis	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Diarröh oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
Immunvermittelte Endokrinopathien	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 4 Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 4: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 4 oder wieder auftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

a Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarröhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

c Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschreibung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit SCCHN, adjuvanter Behandlung des Melanoms und Erstlinientherapie des RCC ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2 und 3) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt

wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroideanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarröh oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarröh und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarröh sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarröh oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarröh oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarröh oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen

der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarröh oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich

Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom und Hypoparathyreoidismus berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko

bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Fortgeschrittenes Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den pivotalen klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den pivotalen klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status von 2, behandelten leptomeningealen Metastasen, okulärem/uvealem Melanom, Autoimmunerkrankungen und Patienten, die eine Nebenwirkung vom Grad 3-4 hatten, die im Zusammenhang mit einer vorherigen anti-CTLA-4-Therapie stand, wurden in die Studie CA209172 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten für Patienten, die vor Studienteilnahme systemische Immunsuppressiva erhielten und für Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomenigealen Metastasen, sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit hoher Tumor-PD-L1-Expression ($\text{PD-L1} \geq 1\%$) war ähnlich bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Adjuvante Behandlung des Melanoms

Es gibt keine Daten zur adjuvanten Behandlung bei Melanom-Patienten mit folgenden Risikofaktoren (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1):

- Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (≥ 10 mg Prednison oder äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordert,
- Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion wegen Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon, welche ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde),
- Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder eines anderen Antikörpers oder Arzneimittels, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt),
- Patienten unter 18 Jahren.

Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den pivotalen klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status von 2 wurden in die Studie CA209171 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten für Patienten mit Autoimmunerkrankungen, symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankungen, aktiven Hirnmetastasen und Patienten, die vor Studienteilnahme systemische Immunsuppressiva erhielten, sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen stehen, waren schlechtere prognostische Merkmale und/oder ein aggressiverer Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden bei Vorhandensein von Gehirnmetastasen oder Gehirnmetastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert von klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung und symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung waren von den klinischen Studien zum cHL ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit = aGVHD) und transplantatbezogener Mortalität (TRM) als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen

Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die nach allogener HSZT mit Nivolumab behandelt wurden, rasch einsetzende und schwere Transplantat-Wirt-Reaktionen (GvHD), einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgesichte. Der Nutzen einer Behandlung mit Nivolumab sollte bei diesen Patienten gegenüber dem möglichen Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kopf-Hals-Tumoren

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern oder Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse waren von der klinischen Studie bei SCCHN ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Bei Kopf-Hals-Tumoren wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen standen, waren ECOG Performance Status, schnelle Krankheitsprogression auf die vorherige Platintherapie und hohe Tumorlast.

Urothelkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4 ml Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10 ml Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24 ml Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nivolumab als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.2)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im zusammengefassten Datensatz zu Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie über die genannten Tumorarten (n = 2578) mit einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 2,3 bis 28 Monaten, waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Fatigue (30 %), Hautausschlag (17 %), Pruritus (13 %), Diarröh (13 %) und Übelkeit (12 %). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2). In einer Nachbeobachtung von mindestens 63 Monaten bei NSCLC wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Adjuvante Behandlung des Melanoms

Im Datensatz zu Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms (n = 452) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Fatigue (46 %), Hautausschlag (29 %), Diarröhö (24 %), Pruritus (23 %), Übelkeit (15 %), Arthralgie (13 %), muskuloskelettale Schmerzen (11 %) und Hypothyreose (11 %). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus dem zusammengefassten Datensatz für die mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten (n = 2578) stammen. Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 5: Nebenwirkungen unter Nivolumab-Monotherapie

Nivolumab-Monotherapie	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich	Pneumonie ^a , Bronchitis
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis ^h
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten	Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie ^{a,b}
Selten	Eosinophilie
Nicht bekannt	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion ^c , Hypersensibilität ^c
Selten	Anaphylaktische Reaktion ^c
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats ^h , Sarkoidose ^h
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus
Selten	Diabetische Ketoazidose
Nicht bekannt	Hypoparathyreoidismus ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Dehydrierung, metabolische Azidose
Nicht bekannt	Tumorlyse-Syndrom ⁱ
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Polyneuropathie, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)
Selten	Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, Enzephalitis ^{a,c}
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis, verschwommenes Sehen, Trockene Augen
Nicht bekannt	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom ^h
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie, perikardiale Erkrankungen ^j
Selten	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie) ^d , Vorhofflimmern, Myokarditis ^{a,f}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Pneumonitis ^{a,c} , Dyspnoe ^a , Husten
Gelegentlich	Pleuraerguss
Selten	Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarröhö, Übelkeit
Häufig	Kolitis ^a , Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis

Selten	Zwölffingerdarmgeschwür
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Hepatitis ^c
Selten	Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag ^e , Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Aloperie
Gelegentlich	Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea, Urtikaria
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse ^{a,f} , Stevens-Johnson-Syndrom ^{a,f}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen ^g , Arthralgie
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie, Arthritis
Selten	Sjögren-Syndrom, Myopathie, Myositis (einschließlich Polymyositis) ^{a,f} , Rhabdomyolyse ^{a,f}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) ^{a,c}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Pyrexie, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem)
Gelegentlich	Schmerzen, Schmerzen in der Brust
Untersuchungen^b	
Sehr häufig	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Hypokalzämie, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie ^c , Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie ^k , Hyperkalzämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Häufig	Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Hypoglykämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust

^a Todesfälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien berichtet.

^b Die Häufigkeitsangaben bei den Laborwerten entsprechen dem Anteil an Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten gekommen ist. Siehe unten („Beschreibung einzelner Nebenwirkungen; Laborwertanomalien“).

^c Lebensbedrohliche Fälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden Studien berichtet.

^d Die Häufigkeit von kardialen Nebenwirkungen war unabhängig vom Kausalzusammenhang in der Nivolumab-Gruppe höher als in der Chemotherapiegruppe bei der Population mit nach CTLA4/BRAF-Inhibitor behandeltem metastasiertem Melanom. Die Anzahl der Fälle pro 100 Patientenjahre Exposition war 9,3 gegenüber 0; schwere kardiale Nebenwirkungen wurden bei 4,9 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe beobachtet gegenüber 0 in der Gruppe, die nach Ermessen des Prüfarztes behandelt wurde. Bei der Population mit metastasiertem Melanom ohne Vorbehandlung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Nivolumab-Gruppe niedriger gegenüber der Dacarbazine-Gruppe. Alle kardialen Nebenwirkungen mit Ausnahme von Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachykardie und ventrikuläre Arrhythmie) wurden von den Prüfärzten als nicht zusammenhängend mit Nivolumab betrachtet.

^e Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, folliculären Ausschlag, makulären Ausschlag, morbilliformen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, papuloseptithelialen Ausschlag, vesikulären Ausschlag, generalisierten Ausschlag, exfoliativen Ausschlag, Dermatitis, Akne-ähnliche Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, psoriasiforme Dermatitis, Arzneimittelxanthem und Pemphigoid.

^f Auch berichtet in Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes. Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Exposition innerhalb des gesamten Programms.

^g Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, der Folgendes einschließt: Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Wirbelsäulenschmerzen.

^h Ereignis nach Markteinführung (siehe auch Abschnitt 4.4).

- i In klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet.
- j Perikardiale Erkrankungen ist ein übergeordneter Begriff, der Perikarditis, Perikarderguss, Herztamponade und das Dressler-Syndrom umfasst.
- k Anämie ist ein übergeordneter Begriff, der unter anderen Formen auch hämolytische Anämie und autoimmune Anämie umfasst.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Nivolumab 3 mg/kg für die adjuvante Behandlung des Melanoms (n = 452) war mit dem etablierten Profil der anderen Tumorarten in der Nivolumab Monotherapie konsistent.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (siehe Abschnitt 4.2)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie die Fachinformation von Ipilimumab bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Für weitere Informationen zum Sicherheitsprofil der Ipilimumab-Monotherapie, lesen Sie in der Ipilimumab-Fachinformation nach.

Melanom

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg beim Melanom (n = 448) mit einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 6 bis 28 Monaten waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Hautausschlag (52 %), Fatigue (46 %), Diarröh (43 %), Pruritus (36 %), Übelkeit (26 %), Pyrexie (19 %), verminderter Appetit (16 %), Hypothyreose (16 %), Kolitis (15 %), Erbrechen (14 %), Arthralgie (13 %), Bauchschmerzen (13 %), Kopfschmerzen (11 %) und Dyspnoe (10 %). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Unter den Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg in der Studie CA209067 behandelt wurden, trat bei 154/313 (49 %) eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 erstmalig während der ersten Kombinationsphase auf. Unter den 147 Patienten in dieser Gruppe, die die Behandlung in der Monotherapiephase fortsetzten, trat bei 47 (32 %) mindestens eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 während der Monotherapiephase auf.

Nierenzellkarzinom

Im Datensatz von Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg beim RCC (n = 547) mit einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 17,5 Monaten waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Fatigue (48 %), Hautausschlag (34 %), Pruritus (28 %), Diarröh (27 %), Übelkeit (20 %), Hypothyreose (16 %), Muskel- und Skelettschmerzen (15 %), Arthralgie (14 %), verminderter Appetit (14 %), Pyrexie (14 %), Erbrechen (11 %), Hyperthyreose (11 %). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Unter den Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg in der Studie CA209214 behandelt wurden, trat bei 169/547 (31 %) eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 erstmalig während der ersten Kombinationsphase auf. Unter den 382 Patienten in dieser Gruppe, die die Behandlung in der Monotherapiephase fortsetzten, trat bei 144 (38 %) mindestens eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 während der Monotherapiephase auf.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 6 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus dem zusammengefassten Datensatz für die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg behandelten Patienten (n = 448) und für die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg behandelten Patienten (n = 547) stammen. Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 6: Nebenwirkungen unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg*	Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Häufig	Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege	Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis
Gelegentlich	Bronchitis	Bronchitis, aseptische Meningitis
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis ^h	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Häufig	Eosinophilie	
Gelegentlich		Eosinophilie
Nicht bekannt	Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität	Infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität
Gelegentlich	Sarkoidose	
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats ^h	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose	Hypothyreose, Hyperthyreose
Häufig	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Thyroiditis	Nebenniereninsuffizienz ^c , Hypophysitis ^c , Thyroiditis, Diabetes mellitus ^c
Gelegentlich	Diabetische Ketoazidose ^c , Diabetes mellitus ^c	Diabetische Ketoazidose ^c , Hypophyseninsuffizienz
Nicht bekannt	Hypoparathyreoidismus ^h	Hypoparathyreoidismus ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	verminderter Appetit	verminderter Appetit
Häufig	Dehydrierung	Dehydrierung
Gelegentlich		Metabolische Azidose
Nicht bekannt	Tumorlyse-Syndrom ⁱ	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	
Häufig	Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl	Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Guillain Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Enzephalitis ^c	Polyneuropathie, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis ^c
Augenerkrankungen		
Häufig	Uveitis, verschwommenes Sehen	verschwommenes Sehen
Gelegentlich		Uveitis
Nicht bekannt	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom ^h	
Herzerkrankungen		
Häufig	Tachykardie	Tachykardie
Gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie) ^{a,d} , Vorhofflimmern, Myokarditis ^{a,f}	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Myokarditis ^c
Nicht bekannt	Perikardiale Erkrankungen ^j	

Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypertonie	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Dyspnoe	
Häufig	Pneumonitis ^{a,c} , Lungenembolie ^a , Husten	Pneumonitis, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten
Gelegentlich	Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Kolitis ^a , Diarröh, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen	Diarröh, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund	Kolitis, Stomatitis, Pankreatitis, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund
Gelegentlich	Darmperforation ^a , Gastritis, Duodenitis	Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Hepatitis ^c	Hepatitis ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^e , Juckreiz	Hautausschlag ^e , Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria	trockene Haut, Erythem, Urtikaria
Gelegentlich	Psoriasis	Stevens-Johnson-Syndrom, Vitiligo, Erythema multiforme, Alopezie, Psoriasis
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse ^{a,f} , Stevens-Johnson-Syndrom ^f	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	Muskel- und Skelettschmerzen ^g , Arthralgie
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen ^g	Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche
Gelegentlich	Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Arthritis, Myopathie, Myositis (einschließlich Polymyositis) ^{a,e} , Rhabdomyolyse ^{a,f}	Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) ^{a,c}	Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) ^c
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis	Tubulointerstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie	Fatigue, Pyrexie
Häufig	Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen	Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost
Gelegentlich	Schmerzen in der Brust	
Untersuchungen^b		

Sehr häufig	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie ^c , Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie ^k , Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie ^c , Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie ^c , Thrombozytopenie, Anämie ^k , Hyperkalziämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Häufig	Hyperkalziämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust	Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust

- * Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die ersten 4 Dosen anschließend gefolgt von Nivolumab-Monotherapie bei Melanom.
- ** Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die ersten 4 Dosen anschließend gefolgt von Nivolumab-Monotherapie bei RCC.
- ^a Todesfälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien berichtet.
- ^b Die Häufigkeitsangaben bei den Laborwerten entsprechen dem Anteil an Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten gekommen ist. Siehe unten („Beschreibung einzelner Nebenwirkungen; Laborwertanomalien“).
- ^c Lebensbedrohliche Fälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden Studien berichtet.
- ^d Die Häufigkeit von kardialen Nebenwirkungen war unabhängig vom Kausalzusammenhang in der Nivolumab-Gruppe höher als in der Chemotherapiegruppe bei der Population mit nach CTLA4/BRAF-Inhibitor behandeltem metastasiertem Melanom. Die Anzahl der Fälle pro 100 Patientenjahre Exposition war 9,3 gegenüber 0; schwere kardiale Nebenwirkungen wurden bei 4,9 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe beobachtet gegenüber 0 in der Gruppe, die nach Ermessen des Prüfarztes behandelt wurde. Bei der Population mit metastasiertem Melanom ohne Vorbehandlung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Nivolumab-Gruppe niedriger gegenüber der Dacarbazin-Gruppe. Alle kardialen Nebenwirkungen mit Ausnahme von Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachykardie und ventrikuläre Arrhythmie) wurden von den Prüfärzten als nicht zusammenhängend mit Nivolumab betrachtet.
- ^e Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, folliculären Ausschlag, makulären Ausschlag, morbilliformen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, papulösepithelialen Ausschlag, vesikulären Ausschlag, generalisierten Ausschlag, exfoliativen Ausschlag, Dermatitis, Akne-ähnliche Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, psoriasisiforme Dermatitis, Arzneimittelexanthem und Pemphigoid.
- ^f Auch berichtet in Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes. Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Exposition innerhalb des gesamten Programms.
- ^g Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, der Folgendes einschließt: Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Wirbelsäulenschmerzen.
- ^h Ereignis nach Markteinführung (siehe auch Abschnitt 4.4).
- ⁱ In klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet.
- ^j Perikardiale Erkrankungen ist ein übergeordneter Begriff, der Perikarditis, Perikarderguss, Herztamponade und das Dressler-Syndrom umfasst.
- ^k Anämie ist ein übergeordneter Begriff, der unter anderen Formen auch hämolytische Anämie und autoimmune Anämie umfasst.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen sind mit einer adäquaten medizinischen Behandlung meist reversibel. Das dauerhafte Absetzen der Therapie war bei Patienten, die Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhielten im Vergleich zu Patienten, die Nivolumab als Monotherapie erhielten, häufiger nötig. Tabelle 7 zeigt den Prozentsatz an Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen, bei welchen die Therapie dauerhaft abgesetzt werden musste, abhängig vom Dosierungsregime. Außerdem zeigt Tabelle 7 für die Patienten, bei welchen eine Nebenwirkung auftrat, den Prozentsatz an Patienten, der mit hochdosierten Corticosteroiden

(mindestens 40 mg Prednison-Äquivalent täglich) behandelt werden musste, abhängig vom Dosierungsregime. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 7: Immunvermittelte Nebenwirkungen, welche zum dauerhaften Absetzen der Therapie führen oder welche eine Behandlung mit hochdosierten Corticosteroiden erfordern, abhängig vom Dosierungsregime

	Nivolumab 3 mg/kg Monotherapie %	Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg %	Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg %
Immunvermittelte Nebenwirkung, welche zum dauerhaften Absetzen der Therapie führt			
Pneumonitis	1,2	2,0	2,2
Kolitis	0,8	16	4,0
Hepatitis	1,0	9	4,4
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	0,3	1,1	1,3
Endokrinopathien	0,1	2,7	2,9
Haut	0,3	0,9	1,5
Hypersensibilität/ Infusionsbedingte Reaktion	0,2	0	0
Immunvermittelte Nebenwirkung, welche eine Behandlung mit hochdosierten Corticosteroiden erfordert^{a,b}			
Pneumonitis	69	63	59
Kolitis	15	46	26
Hepatitis	21	46	35
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	27	17	27
Endokrinopathien	7	27	25
Haut	4	7	7
Hypersensibilität/ Infusionsbedingte Reaktion	20	6	9

^a mindestens 40 mg Prednison-Äquivalent täglich

^b Häufigkeit basiert auf der Anzahl an Patienten, bei welchen immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung und Lungeninfiltration 3,4 % (87/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 0,8 % (21/2578) oder Grad 2 bei 1,7 % (44/2578) angegeben. Fälle von Grad 3 und 4 wurden bei 0,7 % (19/2578) bzw. <0,1 % (1/2578) der Patienten berichtet. Fälle von Grad 5 wurden bei <0,1 % (2/2578) der Patienten in diesen Studien berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,6 Monate (Spanne: 0,2-19,6). Bei 63 Patienten (72,4 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,1⁺-96,7⁺);⁺ kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 7,8 % (35/448). Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden für 4,7 % (21/448), 1,1 %

(5/448) bzw. 0,2 % (1/448) der Patienten berichtet. Eine der Grad 3-Pneumonitiden verschlechterte sich über 11 Tage und führte zum Tod des Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,7-12,6). Bei 33 Patienten (94,3 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,3-35,1).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 6,2 % (34/547). Grad 2 und Grad 3 wurden für 3,1 % (17/547) bzw. 1,1 % (6/547) der Patienten berichtet. In dieser Studie wurden keine Fälle von Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,25-20,6). Bei 31 Patienten (91,2 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,7-85,9⁺).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarröh, Kolitis oder vermehrtem Stuhlgang 13,1 % (339/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 8,5 % (220/2578) oder Grad 2 bei 3,0 % (78/2578) angegeben. Fälle mit Grad 3 wurden bei 1,6 % (41/2578) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,8 Monate (Spanne: 0-26,6). Bei 296 Patienten (88,1 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 2,1 Wochen (Spanne: 0,1-124,4⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarröh oder Kolitis 46,7 % (209/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 13,6 % (61/448), 15,8 % (71/448) bzw. 0,4 % (2/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,2 Monate (Spanne: 0,0-22,6). Bei 186 Patienten (89,4 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 3,0 Wochen (Spanne: 0,1-159,4⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarröh oder Kolitis 28,2 % (154/547). Fälle vom Schweregrad 2 und Grad 3 wurden bei 10,4 % (57/547) bzw. 4,9 % (27/547) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,2 Monate (Spanne: 0,0-24,7). Bei 140 Patienten (91,5 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 2,4 Wochen (Spanne: 0,1-103,1⁺).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 6,7 % (173/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 3,5 % (91/2578) oder Grad 2 bei 1,2 % (32/2578) angegeben. Fälle mit Grad 3 und 4 wurden bei 1,6 % (41/2578) und 0,3 % (9/2578) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,1 Monate (Spanne: 0,0-27,6). Bei 132 Patienten (76,7 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 5,9 Wochen (Spanne: 0,1-82,6⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 29,5 % (132/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 6,7 % (30/448), 15,4 % (69/448) bzw. 1,8 % (8/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,5 Monate (Spanne: 0,0-30,1). Bei 124 Patienten (93,9 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 5,1 Wochen (Spanne: 0,1-106,9).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 18,5 % (101/547). Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 4,8 % (26/547), 6,6 % (36/547) bzw. 1,6 % (9/547) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,0 Monate (Spanne: 0,4-26,8). Bei 86 Patienten (85,1 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,1⁺-82,9⁺).

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung 2,8 % (71/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 1,6 % (41/2578) oder Grad 2 bei 0,7 % (18/2578) angegeben. Fälle mit Grad 3 wurden bei 0,4 % (11/2578) der Patienten und Fälle mit Grad 4 bei <0,1 % (1/2578) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,3 Monate (Spanne: 0,0-18,2). Bei 42 Patienten (61,8 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 12,1 Wochen (Spanne: 0,3-79,1⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen 5,1 % (23/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 1,6 % (7/448), 0,9 % (4/448) bzw. 0,7 % (3/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,5-21,8). Bei 21 Patienten (91,3 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 2,1 Wochen (Spanne: 0,1-125,1⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen 8,8 % (48/547). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 4,4 % (24/547), 0,7 % (4/547) bzw. 0,5 % (3/547) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,1 Monate (Spanne: 0,0-16,1). Bei 37 Patienten (77,1 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 13,2 Wochen (Spanne: 0,1⁺-106,0⁺).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose 9,6 % (248/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 4,2 % (107/2578) oder Grad 2 bei 5,4 % (139/2578) angegeben. Eine Grad-3-Schilddrüsenerkrankung wurde bei <0,1 % (2/2578) der Patienten berichtet. Hypophysitis (1 von Grad 1, 2 von Grad 2, 5 von Grad 3 und 1 von Grad 4), Hypophyseninsuffizienz (4 von Grad 2 und 1 von Grad 3), Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz) (1 von Grad 1, 9 von Grad 2 und 5 von Grad 3), Diabetes mellitus (einschließlich Diabetes mellitus Typ 1) (3 von Grad 2 und 1 von Grad 3) und diabetische Ketoazidose (2 von Grad 3) wurden berichtet. In diesen Studien wurde kein Fall von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,3-29,1). Bei 117 Patienten (42,9 %) kam es zu einer Rückbildung, welche nach 0,4 bis 144,1⁺ Wochen auftrat.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose, 25,2 % (113/448). Schilddrüsenerkrankungen mit dem Schweregrad 2 und 3 wurden bei 14,5 % (65/448) bzw. 1,3 % (6/448) der Patienten berichtet. Hypophysitis (einschließlich lymphozytische Hypophysitis) von Grad 2 und Grad 3 wurde bei 5,8 % (26/448) bzw. 2,0 % (9/448) der Patienten berichtet. Hypophyseninsuffizienz von Grad 2 und 3 wurde bei 0,4 % (2/448) bzw. 0,7 % (3/448) der Patienten berichtet. Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz) von Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurde bei 1,6 % (7/448) bzw. 1,3 % (6/448) bzw. 0,2 % (1/448) der Patienten berichtet. Diabetes mellitus vom Schweregrad 1, 2, 3 und 4 sowie diabetische Ketoazidose vom Schweregrad 4 traten jeweils bei 0,2 % (1/448) der Patienten auf. Es wurden keine Endokrinopathien vom Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 1,9 Monate (Spanne: 0,0-28,1). Bei 64 Patienten (45,4 %) kam es zu einer Rückbildung, welche nach 0,4 - 155,4⁺ Wochen auftrat.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen 27,2 % (149/547). Schilddrüsenerkrankungen mit dem Schweregrad 2 und 3 wurden bei 15,7 % (86/547) bzw. 1,3 % (7/547) der Patienten berichtet. Hypophysitis trat bei 4,0 % (22/547) der Patienten auf. Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 0,5 % (3/547) bzw. 2,4 % (13/547) bzw. 0,4 % (2/547) der Patienten berichtet. Hypophyseninsuffizienz von Grad 2 trat bei 0,4 % (2/547) der Patienten auf.

Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz) vom Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurde bei 2,9 % (16/547) bzw. 2,2 % (12/547) bzw. 0,4 % (2/547) der Patienten berichtet. Diabetes mellitus (einschließlich Diabetes mellitus Typ 1) (3 vom Grad 2, 2 vom Grad 3 und 3 vom Grad 4) und diabetische Ketoazidose (1 vom Grad 4) wurden berichtet. Es wurden keine Endokrinopathien vom Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 1,9 Monate (Spanne: 0,0-22,3). Bei 76 Patienten (42,7 %) kam es zu einer Rückbildung. Die Zeit bis zum Auftreten der Rückbildung betrug 0,4 bis 130,3⁺ Wochen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hauthausschlag 26,4 % (680/2578). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 20,1 % (518/2578) angegeben. Fälle mit Grad 2 wurden bei 5,1 % (131/2578) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 1,2 % (31/2578) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,4 Monate (Spanne: 0,0-27,9). Bei 428 Patienten (63,8 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 17,1 Wochen (0,1-150,0⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hauthausschlag 65,0 % (291/448). Fälle mit Grad 2 wurden bei 20,3 % (91/448) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 7,6 % (34/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,5 Monate (Spanne: 0,0-19,4). Bei 191 Patienten (65,9 %) kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 11,4 Wochen (0,1-150,1⁺).

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hauthausschlag 48,8 % (267/547). Fälle von Grad 2 und Grad 3 wurden bei 13,7 % (75/547) bzw. 3,7 % (20/547) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,9 Monate (Spanne: 0,0-17,9). Bei 192 Patienten (72,2 %) kam es zu einer Rückbildung in einer medianen Zeit von 11,6 Wochen (Spanne: 0,1-126,7⁺).

Seltene Fälle von SJS und TEN wurden beobachtet, manche davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Infusionsreaktionen

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktionen 4,7 % (121/2578), einschließlich 6 Fälle mit Grad 3 und 2 Fälle mit Grad 4.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktionen 3,8 % (17/448); hiervon waren alle Fälle vom Schweregrad 1 oder 2. Fälle mit Grad 2 wurden bei 2,2 % (10/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle vom Schweregrad 3-5 berichtet.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktion 4,0 % (22/547); hiervon waren alle Fälle vom Schweregrad 1 oder 2. Fälle mit Grad 2 wurden bei 2,4 % (13/547) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle vom Schweregrad 3-5 berichtet.

Komplikationen bei allogener HSZT bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Vor und nach allogener HSZT wurde bei einer Behandlung mit Nivolumab ein rascher Beginn einer GvHD berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Von 49 untersuchten Patienten aus zwei cHL-Studien, die eine allogene HSZT nach Abbruch der Nivolumab-Monotherapie erhalten haben, wurde bei 13/49 Patienten (26,5 %) eine akute GvHD von Grad 3 oder 4 berichtet. Hyperakute GvHD, definiert als akute GvHD, welche innerhalb von 14 Tagen nach der Stammzellinfusion auftritt, wurde bei 3 Patienten berichtet (6 %). Fiebersyndrom ohne identifizierte infektiöse Ursache, welches den Einsatz von Glucocorticoiden erforderte, wurde bei

6 Patienten (12 %) innerhalb der ersten 6 Wochen nach Transplantation berichtet. Drei der sechs Patienten haben auf Steroide angesprochen. Venöse okklusive Leberkrankheit trat bei einem Patienten auf, der an GvHD und Multiorganversagen verstorben ist. Neun der 49 Patienten (18,4 %) starben in Folge von Komplikationen der allogenen HSZT nach Nivolumab. Die mediane Nachbeobachtungszeit der 49 Patienten ab der anschließenden allogenen HSZT betrug 5,6 Monate (Spanne: 0-19 Monate).

Laborwertanomalien

Der Anteil der Patienten, bei denen es unter der Nivolumab-Monotherapie zu einer Laborwertanomalie Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn kam, war 5,2 % für Anämie (alle Grad 3), 1,0 % für Thrombozytopenie, 1,0 % für Leukopenie, 10 % für Lymphozytopenie, 1,1 % für Neutropenie, 2,1 % für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 2,7 % für AST-Anstieg, 2,2 % für ALT-Anstieg, 1,2 % für Anstieg des Gesamtbilirubins, 0,9 % für Kreatininanstieg, 3,8 % für Hyperglykämie, 1,0 % für Hypoglykämie, 3,5 % für Amylase Anstieg, 7,9 % für Lipase Anstieg, 6,4 % für Hyponatriämie, 1,8 % für Hyperkaliämie, 1,5 % für Hypokaliämie, 1,2 % für Hyperkalziämie, 0,7 % für Hypermagnesiämie, 0,5 % für Hypomagnesiämie, 0,7 % für Hypokalziämie und 0,1 % für Hypernaträmie.

Der Anteil der Patienten, bei denen es unter der Kombinationstherapie von Nivolumab 1 mg/kg mit Ipilimumab 3 mg/kg bei Melanom zu einer Verschlechterung der Laborwertanomalien auf Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert kam, war 2,8 % für Anämie (alle Grad 3), 1,2 % für Thrombozytopenie, 0,5 % für Leukopenie, 6,7 % für Lymphozytopenie, 0,7 % für Neutropenie, 4,3 % für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 12,4 % für AST-Anstieg, 15,3 % für ALT-Anstieg, 1,2 % für Anstieg des Gesamtbilirubins, 2,4 % für Kreatininanstieg, 5,3 % für Hyperglykämie, 8,7 % für Amylase-Anstieg, 19,5 % für Lipase-Anstieg, 1,2 % für Hypokalziämie 0,2 % für jeweils Hypernaträmie und Hyperkalziämie, 0,5 % für Hyperkaliämie, 0,3 % für Hypermagnesiämie, 4,8 % für Hypokalziämie und 9,5 % für Hyponatriämie.

Der Anteil der Patienten, bei denen es unter der Kombinationstherapie von Nivolumab 3 mg/kg mit Ipilimumab 1 mg/kg bei RCC zu einer Verschlechterung der Laborwertanomalien auf Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert kam, war 3,0 % für Anämie (alle Grad 3), 0,7 % für Thrombozytopenie, 0,6 % für Leukopenie, 5,1 % für Lymphozytopenie, 1,1 % für Neutropenie, 2,0 % für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 4,8 % für AST-Anstieg, 6,5 % für ALT-Anstieg, 1,1 % für Anstieg des Gesamtbilirubins, 2,1 % für Kreatininanstieg, 7,2 % für Hyperglykämie, 1,8 % für Hypoglykämie, 12,2 % für Amylase-Anstieg, 20,1 % für Lipase-Anstieg, 0,4 % für Hypokalziämie, 1,3 % für Hyperkalziämie, 2,4 % für Hyperkaliämie, 1,1 % für Hypermagnesiämie, 0,4 % für Hypomagnesiämie, 1,9 % für Hypokalziämie und 9,9 % für Hyponatriämie.

Immunogenität

Von den 2022 Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie in einer Dosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen behandelt wurden und deren Daten hinsichtlich des Auftretens von gegen das Medikament gerichteten Antikörpern auswertbar waren, wurden 231 Patienten (11,4 %) positiv auf das Vorliegen von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen das Medikament getestet. Bei 15 Patienten (0,7 %) zeigten sich neutralisierende Antikörper.

Von den Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, und deren Daten hinsichtlich des Auftretens von gegen Nivolumab gerichteten Antikörpern auswertbar waren, betrug die Inzidenz der gegen Nivolumab gerichteten Antikörper 26,0 % bei Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen bzw. 37,8 % bei Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen. Die Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern gegen Nivolumab betrug 0,5 % bei Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen bzw. 4,6 % bei Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen. Bei Patienten, die hinsichtlich des Vorhandenseins von gegen Ipilimumab gerichteten Antikörpern auswertbar waren, lag die Inzidenz von Anti-Ipilimumab Antikörper zwischen 6,3 und 8,4 % und die der neutralisierenden Antikörper gegen Ipilimumab zwischen 0 und 0,3 %.

Obwohl die Clearance von Nivolumab um 20 % erhöht war, wenn Anti-Nivolumab-Antikörper detektiert wurden, ergaben pharmakokinetische sowie Exposure-Response-Analysen, dass dies nicht mit einem Wirksamkeitsverlust oder einem veränderten Toxizitätsprofil verbunden war.

Ältere Menschen

Insgesamt wurden in Bezug auf die Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) berichtet. Daten von Patienten mit SCCHN und adjuvanter Behandlung des Melanoms, die 75 Jahre oder älter waren sind zu limitiert, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe ziehen zu können (siehe Abschnitt 5.1). Daten von cHL-Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, sind zu limitiert, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe ziehen zu können (siehe Abschnitt 5.1).

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

In der nicht-plattenepithelialen NSCLC-Studie (CA209057) war das Sicherheitsprofil der Patienten mit vorbestehender Nieren- oder Leberfunktionsstörung zu Studienbeginn mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs innerhalb der Subgruppen sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzugeben:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC17

Wirkmechanismus

Nivolumab ist ein humaner Immunoglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den "Programmed Death"-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) - vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genidentischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Basierend auf dem Modelling der Dosis-Exposition im Zusammenhang mit Wirksamkeit und Sicherheit konnten keine klinisch signifikanten Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen einer Nivolumab-Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder 3 mg/kg alle 2 Wochen festgestellt werden. Außerdem konnten basierend auf diesen Zusammenhängen keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Nivolumab-Dosis von 480 mg alle 4 Wochen oder 3 mg/kg alle 2 Wochen bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms, beim fortgeschrittenen Melanom und beim fortgeschrittenen RCC festgestellt werden.

Melanom

Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

Randomisierte Phase-III-Studie vs. Dacarbazin (CA209066)

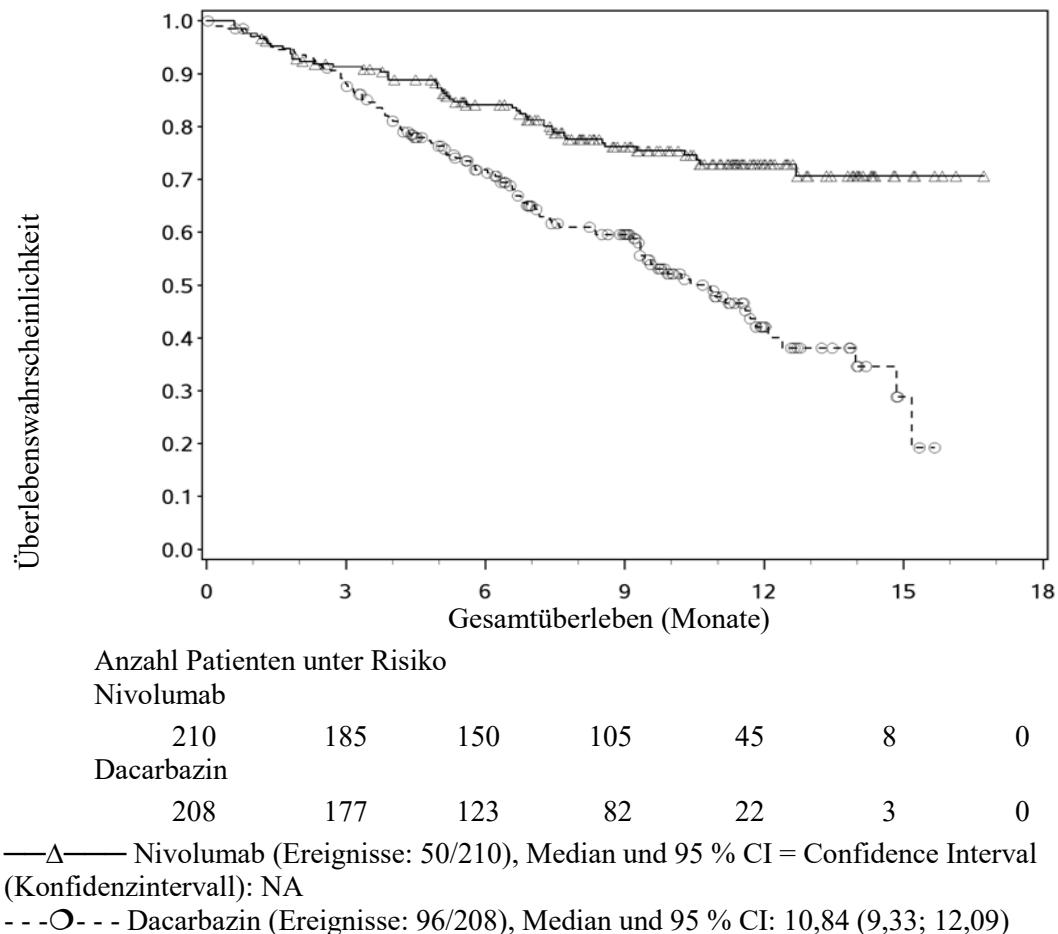
Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CA209066) untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen mit bestätigtem, behandlungsnaivem Melanom vom BRAF-Wildtyp im Stadium III oder IV und mit einem Leistungsstatus von 0 oder 1 nach der Skala des ECOG-Performance-Status. Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 418 Patienten entweder für Nivolumab ($n = 210$), das in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde oder für Dacarbazin ($n = 208$), das zu 1000 mg/m^2 Körperoberfläche alle 3 Wochen verabreicht wurde, randomisiert. Die Randomisierung wurde nach Tumor-PD-L1-Status und M-Stadium (M0/M1a/M1b versus M1c) stratifiziert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Eine Behandlung nach Krankheitsprogression wurde für Patienten zugelassen, die, nach Ermessen des Prüfärztes, klinisch profitierten und keine erheblichen Nebenwirkungen zeigten. Tumorbeurteilungen wurden gemäß der "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST), Version 1.1, zum ersten Mal 9 Wochen nach Randomisierung und dann im ersten Jahr alle 6 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren das von den Prüfärzten bewertete PFS und die objektive Ansprechraten (objective response rate = ORR).

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren etwa gleich. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre (Spanne: 18-87), 59 % waren männlich und 99,5 % waren weiß. Die meisten Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 (64 %) oder 1 (34 %). 61 % der Patienten hatten bei Studienbeginn einen Krankheitsstatus von M1c. 74 % der Patienten hatten ein kutanes Melanom und 11 % ein Melanom der Schleimhaut; 35 % der Patienten hatten PD-L1-positives Melanom ($\geq 5\%$ Tumorzellmembranexpression). 16 % der Patienten hatten zuvor eine adjuvante Therapie erhalten; die häufigste adjuvante Behandlung war Interferon (9 %). 4 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Vorgesichte und 37 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen LDH-Ausgangsspiegel über dem oberen Normbereich (ULN).

Die Kaplan-Meier-Kurven des OS sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209066)



Der beobachtete Gesamtüberlebensvorteil wurde durchgehend in verschiedenen Patienten-Untergruppen nachgewiesen, einschließlich Ausgangs-ECOG-Performance-Status, M-Stadium, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und Ausgangs-LDH-Werten. Der Überlebensvorteil wurde unabhängig davon beobachtet, ob die PD-L1-Expression über oder unter einer PD-L1-Tumormembranexpressionsgrenze von 5 % oder 10 % lag.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Wirkung von Nivolumab mit Verzögerung einsetzt, so dass es 2-3 Monate dauern kann bis der Vorteil von Nivolumab gegenüber Chemotherapie zum Tragen kommt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse (CA209066)

	Nivolumab (n = 210)	Dacarbazin (n = 208)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Hazard-Ratio	0,42	
99,79 % CI	(0,25; 0,73)	
95 % CI	(0,30; 0,60)	
p-Wert	<0,0001	
Median (95 % CI)	Nicht erreicht	10,8 (9,33; 12,09)
Rate (95 % CI)		
Nach 6 Monaten	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Nach 12 Monaten	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Hazard-Ratio	0,43	
95 % CI	(0,34; 0,56)	
p-Wert	<0,0001	
Median (95 % CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Rate (95 % CI)		
Nach 6 Monaten	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Nach 12 Monaten	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Objektives Ansprechen		
(95 % CI)	84 (40,0 %) (33,3; 47,0)	29 (13,9 %) (9,5; 19,4)
Odds Ratio (95 % CI)	4,06 (2,52; 6,54)	
p-Wert	<0,0001	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Randomisierte Phase-III-Studie vs. Chemotherapie (CA209037)

Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209037) untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen es unter oder nach Ipilimumab und, bei positiver BRAF-V600-Mutation, auch unter oder nach einer Behandlung mit einem BRAF-Kinase-Inhibitor zu einer Progression kam. Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen oder früheren unter Ipilimumab aufgetretenen schwerwiegenden (Grad 4 nach CTCAE v4.0) Nebenwirkungen (ausgenommen zurückgebildete Übelkeit, Fatigue, Infusionsreaktionen oder Endokrinopathien) waren von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 405 Patienten entweder für Nivolumab (n = 272), das in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde, oder für Chemotherapie (n = 133) randomisiert. Die Chemotherapie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes mit Dacarbazin (1000 mg/m² alle 3 Wochen) oder Carboplatin (AUC 6 alle 3 Wochen) und Paclitaxel (175 mg/m² alle 3 Wochen). Die Randomisierung wurde nach BRAF- und Tumor-PD-L1-Status und bestem Ansprechen auf zuvor erhaltenes Ipilimumab stratifiziert.

Die kopräären Wirksamkeitskriterien waren bestätigtes ORR bei den ersten 120 Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, beurteilt nach RECIST, Version 1.1 durch ein unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee (IRRC) und Vergleich des OS unter Nivolumab mit dem unter Chemotherapie. Weitere Wirksamkeitskriterien beinhalteten Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens.

Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne: 23-88). 64 % der Patienten waren männlich und 98 % weiß. Der ECOG-Performance-Status war 0 bei 61 % der Patienten und 1 bei 39 % der Patienten. Die meisten (75 %) Patienten hatten bei Studienbeginn einen Krankheitsstatus von M1c. 73 % der Patienten hatten ein kutanes Melanom, 10 % ein Melanom der Schleimhaut. 27 % der Patienten hatten eine systemische Vorbehandlung, 51 % 2 Vorbehandlungen und 21 % >2 Vorbehandlungen erhalten. 22 % der Patienten hatten Tumoren, die positiv auf eine BRAF-Mutation getestet worden waren und 50 % der Patienten hatten Tumoren, die als PD-L1-positiv betrachtet wurden. 64 % der Patienten haben klinisch nicht von einer Vorbehandlung mit Ipilimumab profitiert (CR/PR oder SD). Die Ausgangsmerkmale waren in den Gruppen etwa gleich, mit Ausnahme des Anteils von Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschiede (19 % in der Nivolumab-Gruppe und 13 % in der Chemotherapiegruppe) und Patienten mit einem LDH oberhalb des Normwertes zu Studienbeginn (51 % bzw. 35 %).

Zum Zeitpunkt dieser finalen ORR-Analyse wurden die Ergebnisse von 120 mit Nivolumab und 47 mit Chemotherapie behandelten Patienten ausgewertet, die mindestens 6 Monate nachbeobachtet worden waren. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Bestes Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (CA209037)

	Nivolumab (n = 120)	Chemotherapie (n = 47)
Bestätigtes objektives Ansprechen (IRRC)	38 (31,7 %) (95 % CI)	5 (10,6 %) (3,5; 23,1)
Vollständiges Ansprechen (Complete response = CR)	4 (3,3 %)	0
Teilweises Ansprechen (Partial response = PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Mediane Ansprechdauer Monate (Spanne)	Nicht erreicht	3,6 (Nicht vorhanden)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen Monate (Spanne)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Wirkung von Nivolumab mit Verzögerung einsetzt, so dass es 2-3 Monate dauern kann bis der Vorteil von Nivolumab gegenüber Chemotherapie zum Tragen kommt.

Aktualisierte Analyse (24 Monate Nachverfolgung)

Die ORR unter allen randomisierten Patienten betrug in der Nivolumab-Gruppe 27,2 % (95 % CI: 22,0; 32,9) und 9,8 % (95 % CI: 5,3; 16,1) in der Chemotherapie-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens war 31,9 Monate (Spanne: 1,4⁺-31,9) in der Nivolumab- und 12,8 Monate (Spanne: 1,3⁺-13,6⁺) in der Chemotherapie-Gruppe. Die PFS Hazard Ratio für Nivolumab vs. Chemotherapie war 1,03 (95 % CI: 0,78; 1,36). ORR und PFS wurden vom IRRC nach RECIST Version 1.1 beurteilt.

Bei der finalen OS-Analyse gab es zwischen Nivolumab und Chemotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die primäre Analyse war nicht für die Auswirkungen nachfolgender Therapien adjustiert, wobei 54 (40,6 %) Patienten im Chemotherapiearm nachfolgend eine Anti-PD1-Behandlung erhielten. OS kann durch Studienabbruch, Ungleichgewicht der Folgetherapien und Unterschiede bei den Charakteristika zu Beginn der Studie verzerrt sein. Im Nivolumab-Arm hatten mehr Patienten negativ prognostische Faktoren (erhöhtes LDH und Hirnmetastasen) als im Chemotherapie-Arm.

Wirksamkeit in Abhängigkeit von BRAF-Status: Objektives Ansprechen auf Nivolumab (gemäß der Definition des koprämiären Endpunkts) wurde bei Patienten mit oder ohne positiver BRAF-Mutation des Melanoms beobachtet. Die ORR in der Untergruppe mit BRAF-Mutation betrug 17 % (95 % CI: 8,4; 29,0) für Nivolumab und 11 % (95 % CI: 2,4; 29,2) für Chemotherapie. In der Untergruppe mit BRAF-Wildtyp war die ORR 30 % (95 % CI: 24,0; 36,7) für Nivolumab und 9 % (95 % CI: 4,6; 16,7) für Chemotherapie.

Die PFS Hazard Ratios für Nivolumab vs. Chemotherapie waren 1,58 (95 % CI: 0,87; 2,87) für Patienten mit BRAF-Mutation und 0,82 (95 % CI: 0,60; 1,12) für Patienten mit BRAF-Wildtyp. Die OS Hazard Ratios für Nivolumab vs. Chemotherapie betragen 1,32 (95 % CI: 0,75; 2,32) für Patienten mit BRAF Mutation und 0,83 (95 % CI: 0,62; 1,11) für Patienten mit BRAF-Wildtyp.

Wirksamkeit in Abhängigkeit von Tumor-PD-L1-Expression: Objektives Ansprechen auf Nivolumab wurde unabhängig von der Tumor-PD-L1-Expression beobachtet. Die Rolle dieses Biomarkers (Tumor-PD-L1-Expression) ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ betrug die ORR 33,5 % für Nivolumab (n = 179; 95 % CI: 26,7; 40,9) und 13,5 % für Chemotherapie (n = 74; 95 % CI: 6,7; 23,5). Bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression <1 % war die vom IRRC bestimmte ORR jeweils 13,0 % (n = 69; 95 % CI: 6,1; 23,3) und 12,0 % (n = 25; 95 % CI: 2,5; 31,2).

Die PFS Hazard Ratios für Nivolumab vs. Chemotherapie waren 0,76 (95 % CI: 0,54; 1,07) bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und 1,92 (95 % CI: 1,05; 3,5) bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression <1 %.

Die OS Hazard Ratios für Nivolumab vs. Chemotherapie waren 0,69 (95 % CI: 0,49; 0,96) bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und 1,52 (95 % CI: 0,89; 2,57) bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression <1 %.

Diese Untergruppen-Analysen sollten aufgrund der kleinen Gruppengröße und des Fehlens eines signifikanten Unterschiedes im OS in der randomisierten Gesamtpopulation mit Vorsicht interpretiert werden.

Offene Dosisescalationsstudie der Phase I (MDX1106-03)

Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab wurden in einer offenen Dosisescalationsstudie der Phase I bei verschiedenen Tumorarten (einschließlich malignes Melanom) untersucht. Von den 306 vorbehandelten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 107 ein Melanom und erhielten maximal 2 Jahre lang Nivolumab in einer Dosierung von 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg oder 10 mg/kg. In dieser Patientengruppe wurde bei 33 Patienten (31 %) über ein objektives Ansprechen mit einer medianen Ansprechdauer von 22,9 Monaten berichtet (95 % CI: 17,0; NR). Das mediane PFS betrug 3,7 Monate (95 % CI: 1,9; 9,3). Das mediane OS war 17,3 Monate

(95 % CI: 12,5; 37,8) und die berechneten OS-Raten waren 42 % (95 % CI: 32; 51) nach 3 Jahren, 35 % (95 % CI: 26; 44) nach 4 Jahren und 34 % (95 % CI: 25; 43) nach 5 Jahren (Minimum 45 Monate Nachverfolgung).

Einarmige Phase-II-Studie (CA209172)

Die Studie CA209172 war eine einarmige, offene Studie mit Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit Stadium III (nicht-resezierbarem) oder Stadium IV metastasiertem Melanom nach einer vorherigen Therapie mit einem monoklonalen Anti-CTLA-4 Antikörper. Der primäre Endpunkt war Sicherheit und der sekundäre Endpunkt war Wirksamkeit. Von den 1008 behandelten Patienten hatten 103 (10 %) ein okuläres/ouveales Melanom, 66 (7 %) einen ECOG-Performance-Status von 2, 165 (16 %) asymptomatische behandelte oder unbehandelte ZNS-Metastasen, 13 (1,3 %) behandelte leptomeningeale Metastasen, 25 (2 %) eine Autoimmunerkrankung und 84 (8 %) Grad 3-4 immunvermittelte Nebenwirkungen unter vorheriger Anti-CTLA-4-Therapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert und das Gesamtsicherheitsprofil von Nivolumab war über die Subgruppen hinweg vergleichbar. Die Wirksamkeitsergebnisse, basierend auf den vom Prüfarzt bewerteten Ansprechraten, in Woche 12 sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ansprechraten in Woche 12 – Alle Patienten und Subgruppen mit auswertbarem Ansprechen (CA209172)

Gesamtanzahl	Okuläres/ ouveales Melanom	ECOG PS 2	ZNS- Metastasen	Autoimmun- erkrankunge n	Grad 3-4 irAEs unter Anti-CTLA-4	
N (%) ^a	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

^a Das Ansprechen wurde nach RECIST 1.1 für 588/1008 (58,3 %) Patienten ausgewertet, die bis Woche 12 behandelt wurden und einen Follow-up Scan in Woche 12 erhielten.

Randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab als Monotherapie im Vergleich gegen Ipilimumab als Monotherapie (CA209067)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg oder Nivolumab 3 mg/kg vs. Ipilimumab-Monotherapie 3 mg/kg zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CA209067) untersucht. Die Unterschiede zwischen den beiden Nivolumab-enthaltenden Gruppen wurden deskriptiv untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit bestätigtem nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV eingeschlossen. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance-Status 0 oder 1 haben und durften keine systemischen Vortherapien zur Behandlung des Melanoms im Stadium III oder IV erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Vortherapie war erlaubt, wenn diese mindestens 6 Wochen vor Einschluss in die Studie abgeschlossen worden war. Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

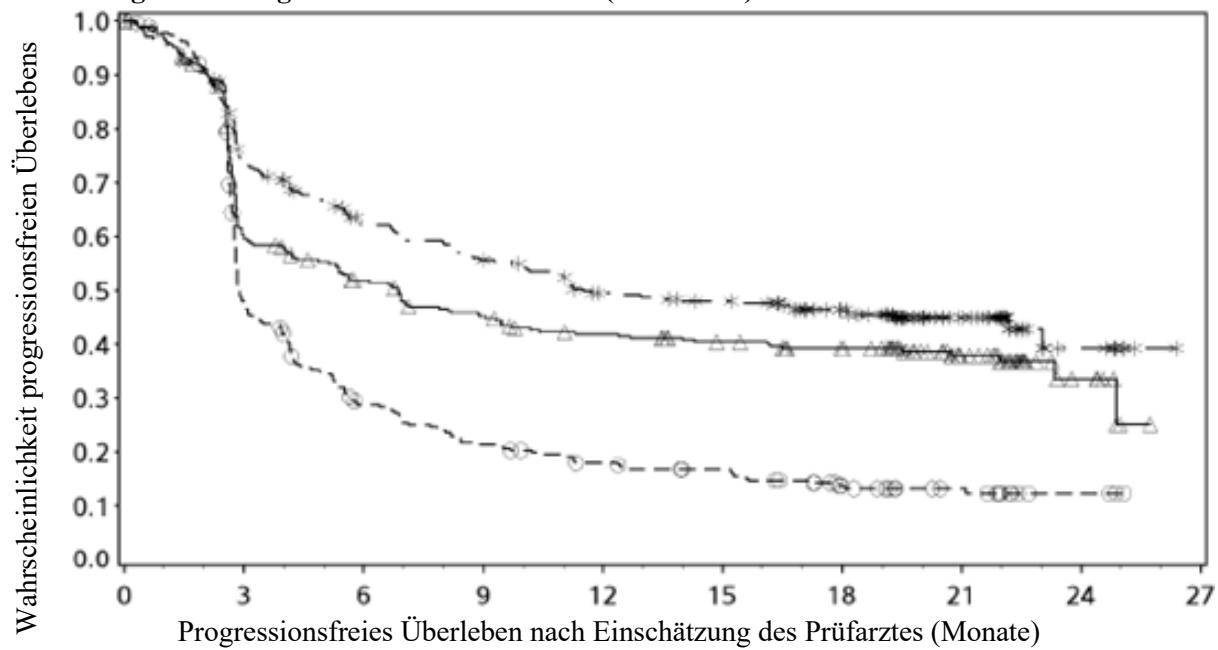
Insgesamt wurden 945 Patienten entweder für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ($n = 314$), Nivolumab als Monotherapie ($n = 316$) oder Ipilimumab als Monotherapie ($n = 315$) randomisiert. Patienten im Kombinationsarm erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht über 60 Minuten und Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht über 90 Minuten jeweils als intravenös verabreichte Infusion alle 3 Wochen für die ersten vier Gaben, gefolgt von Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als Monotherapie alle 2 Wochen. Patienten im Nivolumab-Monotherapie-Arm erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Patienten im Vergleichsarm erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht und Placebo für Nivolumab als intravenöse Infusion alle 3 Wochen für 4 Gaben und anschließend Placebo alle 2 Wochen. Die Randomisierung wurde mittels PD-L1-Expressionsstatus stratifiziert ($\geq 5\%$ gegenüber $\leq 5\%$ Expression auf der Tumorzellmembran), BRAF-Status und M-Stadium gemäß der Einstufung des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden zum ersten Mal 12 Wochen nach Randomisierung und dann im ersten Jahr alle 6 Wochen und anschließend alle

12 Wochen durchgeführt. Die kopräären Wirksamkeitskriterien waren das progressionsfreie Überleben (progression-free survival = PFS) sowie Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die objektive Ansprechrate (objective response rate = ORR) und die Dauer des Ansprechens.

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren etwa gleich verteilt. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Spanne: 18-90), 65 % waren Männer und 97 % waren weiß. Der ECOG-Performance-Status war 0 bei 73 % der Patienten und 1 bei 27 % der Patienten. 93 % der Patienten hatten einen Krankheitsstatus von IV gemäß AJCC, 58 % hatten einen Krankheitsstatus von M1c bei Studienbeginn. 22 % der Patienten hatten eine adjuvante Vortherapie erhalten, 32 % der Patienten hatten ein BRAF-Mutations-positives Melanom und 26,5 % der Patienten hatten eine PD-L1-Expression in der Tumorzellmembran von $\geq 5\%$. 4 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und 36 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen LDH-Ausgangsspiegel über dem oberen Normbereich (ULN). Bei den Patienten mit quantifizierbarer Tumor-PD-L1-Expression war die Verteilung der Patienten zwischen den 3 Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Tumor-PD-L1-Expression wurde mittels PD-L1-IHC-28-8-PharmDx-Assay ermittelt.

Die PFS-Ergebnisse (mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten) sind in Abbildung 2 dargestellt (gesamte randomisierte Population), Abbildung 3 zeigt einen Tumor-PD-L1-5 %-Cut-off und Abbildung 4 einen Tumor-PD-L1-1 %-Cut-off.

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (CA209067)



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Ipilimumab

314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumab									
316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumab									
315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- - * - - - Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 161/314), Median und 95 % CI: 11,50 (8,90; 22,18).
 PFS Rate nach 12 Monaten und 95 % CI: 49 % (44; 55)

—Δ— Nivolumab (Ereignisse: 183/316), Median und 95 % CI: 6,87 (4,34; 9,46).
 PFS Rate nach 12 Monaten und 95 % CI: 42 % (36; 47)

- -○- - - Ipilimumab (Ereignisse: 245/315), Median und 95 % CI: 2,89 (2,79; 3,42).
 PFS Rate nach 12 Monaten und 95 % CI: 18 % (14; 23)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (primäre Analyse) - HR (99,5 % CI): 0,42 (0,32; 0,56); p-Wert: < 0,0001

Nivolumab vs. Ipilimumab (primäre Analyse) - HR (99,5 % CI): 0,55 (0,42; 0,73); p-Wert: < 0,0001

Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (deskriptive Analyse) - HR (95 % CI): 0,76 (0,62; 0,95)

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben bei PD-L1-Expression: 5 % Cut off (CA209067)

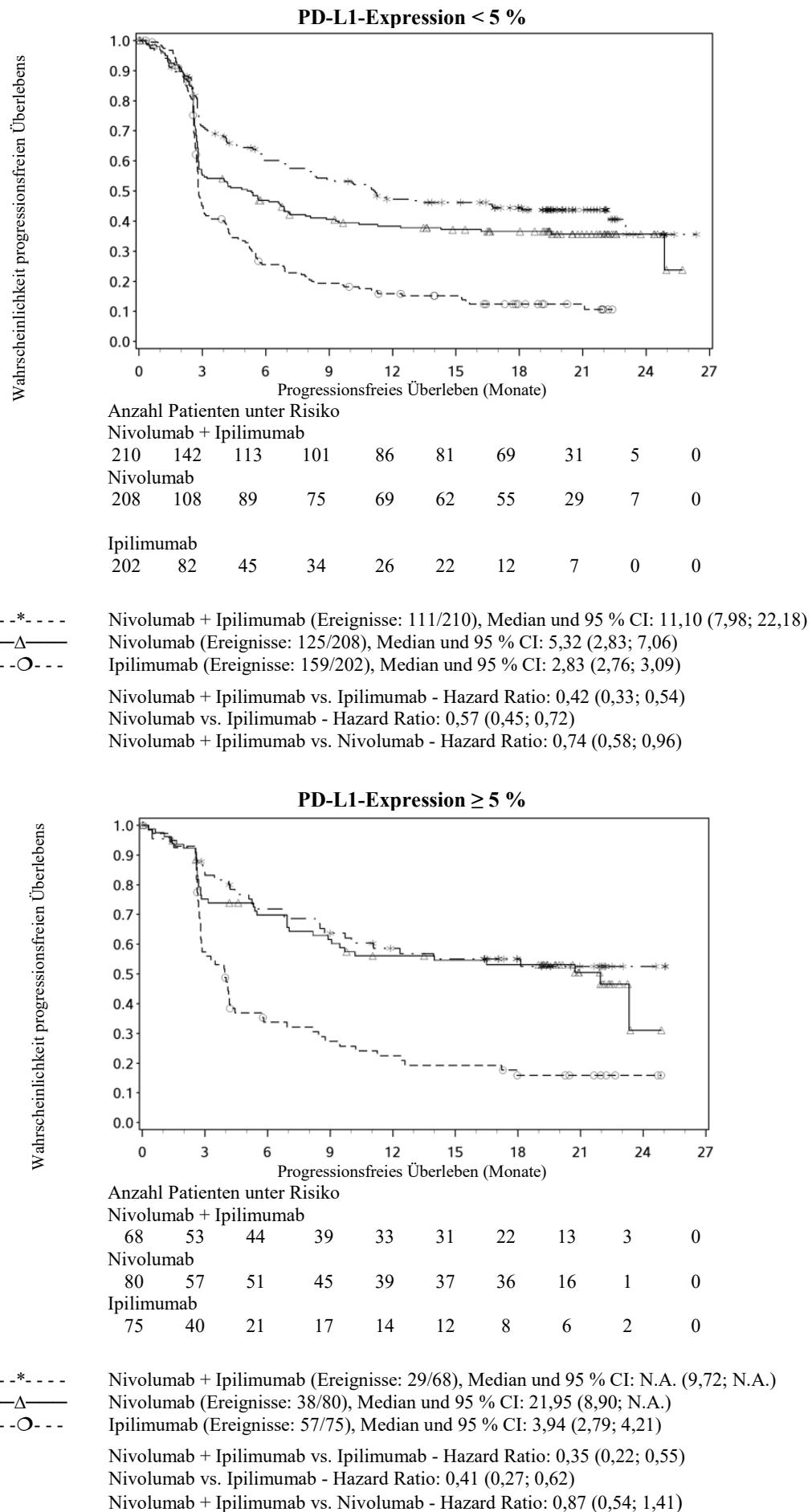
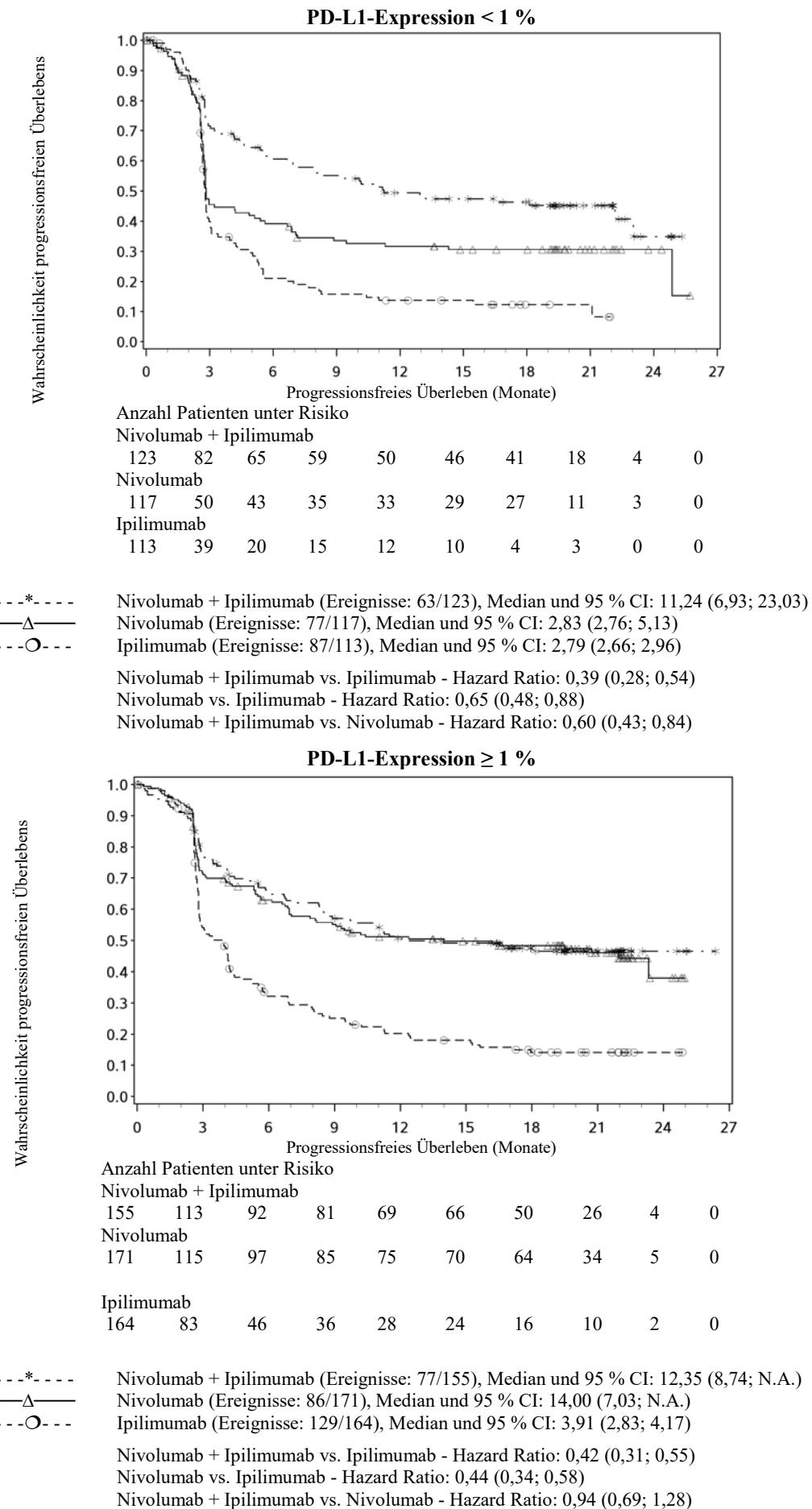


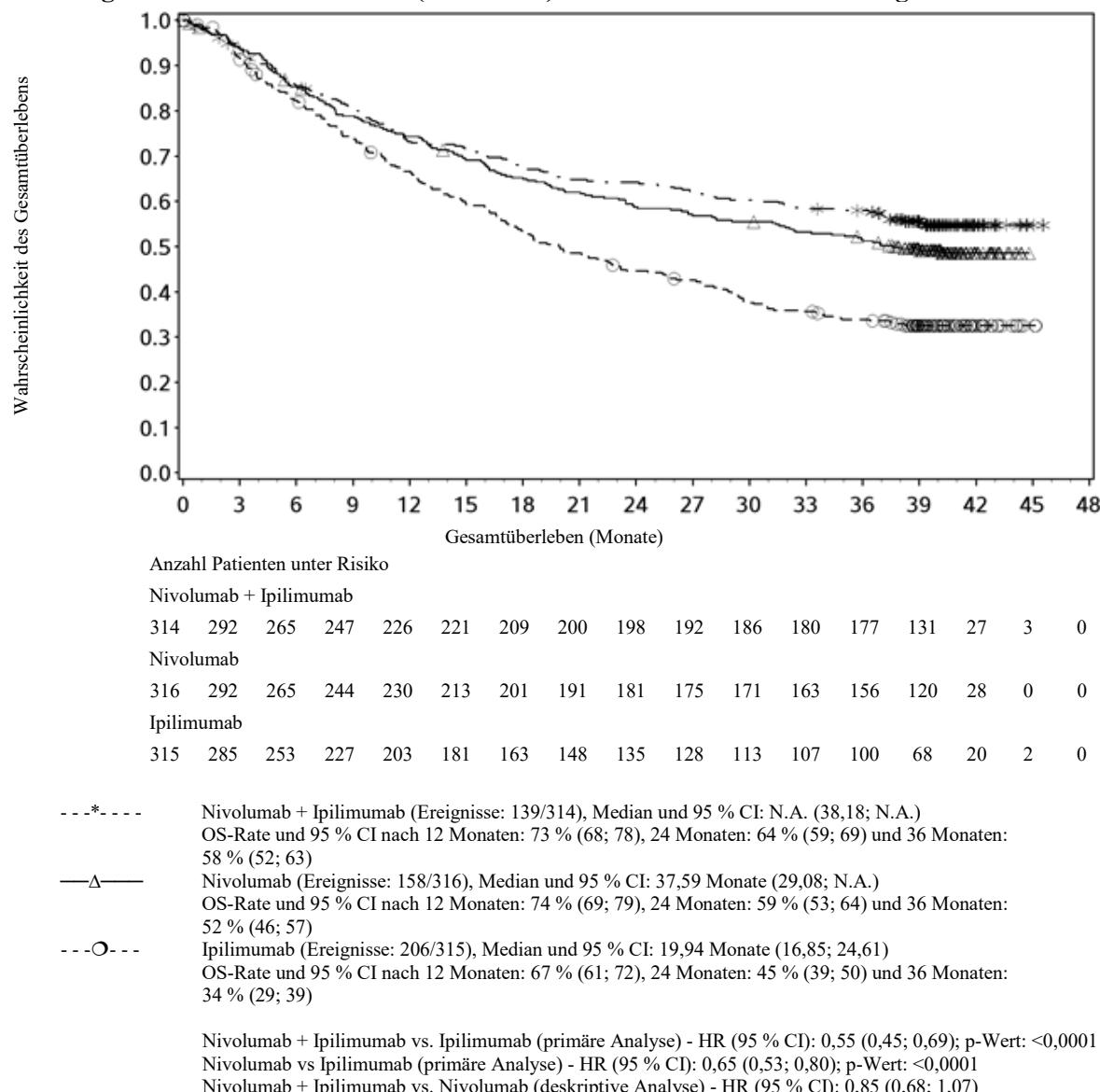
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben bei PD-L1-Expression: 1 % Cut off (CA209067)



Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten eine minimale Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten erreicht hatten. Die OS-Ergebnisse einer zusätzlichen Analyse nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten waren konsistent mit den Ergebnissen der ursprünglichen Analyse. Die OS-Ergebnisse dieser Nachbeobachtungsanalyse sind in Abbildung 5 (alle randomisierten Populationen), Abbildung 6 (Tumor-PD-L1 1 % Cut off) und Tabelle 11 (Tumor-PD-L1 5 % Cut off) dargestellt.

Die OS-Analyse war nicht darauf ausgerichtet, die nachfolgend erhaltenen Therapien zu erfassen. Anschließende systemische Therapien erhielten 31,8 % der Patienten, die die Kombination erhalten hatten, 44,3 % der Nivolumab-Monotherapie-Patienten und 62,2 % der Ipilimumab-Patienten. Anschließende Immuntherapien (einschließlich Anti-PD1-Therapie, Anti-CTLA-4-Antikörper oder andere Immuntherapien) erhielten 14,6 % der Patienten, die die Kombination erhalten hatten, 29,1 % der Nivolumab-Monotherapie-Patienten und 44,1 % der Ipilimumab-Patienten.

Abbildung 5: Gesamtüberleben (CA209067) - Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate



**Abbildung 6: Gesamtüberleben nach PD-L1-Expression: 1 % Cut off (CA209067) -
Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate**

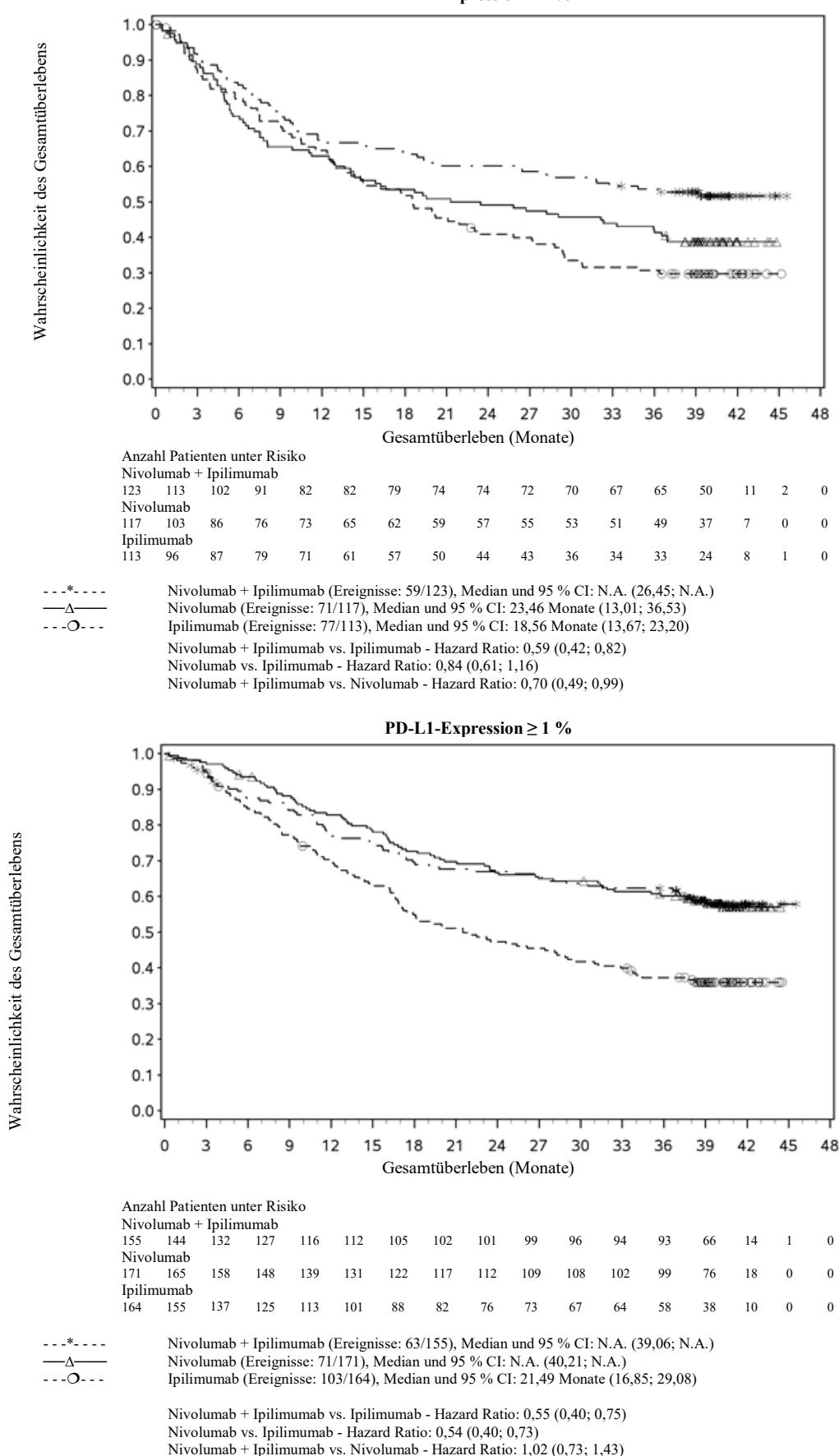


Tabelle 11: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens nach PD-L1-Expression: 5 % Cut off - CA209067 - Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate

Tumor-PD-L1 Expression	N	Nivolumab + Ipilimumab Medianes OS (95 % CI)	N	Ipilimumab Medianes OS (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
<5 %	210	NR (32,72; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5 %	68	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		Nivolumab Medianes OS (95 % CI)		Ipilimumab Medianes OS (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
<5 %	208	35,94 (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5 %	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		Nivolumab + Ipilimumab Medianes OS (95 % CI)		Nivolumab Medianes OS (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
<5 %	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5 %	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = nicht erreicht

Minimale Nachbeobachtungszeit für die ORR-Analyse waren 28 Monate. Das Ansprechen ist in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Objektives Ansprechen (CA209067)

	Nivolumab + Ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
Objektives Ansprechen			
(95 % CI)	185 (59 %) (53,3; 64,4)	141 (45 %) (39,1; 50,3)	60 (19 %) (14,9; 23,8)
Odds Ratio (vs. Ipilimumab) (99,5 % CI)	6,50 (3,81; 11,08)	3,54 (2,10; 5,95)	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	54 (17 %)	47 (15 %)	14 (4 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	131 (42 %)	94 (30 %)	46 (15 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	36 (12 %)	31 (10 %)	67 (21 %)
Ansprechdauer			
Mediane Zeitspanne, Monate	Nicht erreicht (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Anteil ≥12 Monate Ansprechdauer	64 %	70 %	53 %
Anteil ≥24 Monate Ansprechdauer	50 %	49 %	32 %
ORR (95 % CI) bei Tumor-PD-L1-Expression			
< 5 %	56 % (49,2; 63,0) n = 210	42 % (35,4; 49,3) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5 %	74 % (61,4; 83,5) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1 %	55 % (45,2; 63,5) n = 123	35 % (26,5; 44,4) n = 117	19 % (11,9; 27,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (57,1; 72,6) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	19 % (13,2; 25,7) n = 164

“+” kennzeichnet eine censierte Beobachtung.

Patienten in beiden Nivolumab-Armen zeigten einen signifikanten Nutzen bzgl. PFS und OS und ein größeres ORR verglichen mit Ipilimumab Monotherapie. Die Resultate bezüglich des progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten, Nachbeobachtung und ORR- und OS-Ergebnisse nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit waren in den verschiedenen Patienten-Subgruppen konstant, so bei Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Status, BRAF-Mutationsstatus, M-Stadium, Alter, Hirnmetastasen in der Anamnese und LDH-Ausgangsspiegel. Diese Beobachtungen wurden auch mit den OS-Ergebnissen nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten beibehalten.

Bei den 128 Patienten, die die Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab aufgrund von Nebenwirkungen nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit abgebrochen haben, war das mediane progressionsfreie Überleben 16,7 Monate (95 % CI: 10,2; NA). Bei den 131 Patienten, die die Kombinationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit abgebrochen haben, war die Ansprechrate 71 % (93/131). Von diesen 71 % erreichten 20 % (26/131) der Patienten ein vollständiges Ansprechen. Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht.

Patienten in beiden Nivolumab-Armen hatten ein größeres objektives Ansprechen als Patienten im Ipilimumab-Arm, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war das objektive Ansprechen für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab über alle Tumor-PD-L1-Expressionsgruppen größer als für die Nivolumab-Monotherapie (siehe Tabelle 12), wobei die beste Gesamtansprechrate für das vollständige Ansprechen mit einer verbesserten Überlebensrate korrelierte.

Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war die mediane Ansprechdauer bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus ≥ 5 % sowohl im Kombinations-Arm (Spanne: 0⁺-31,6⁺), im

Nivolumab-Monotherapie-Arm (Spanne: 2,8-30,6⁺) als auch im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (Spanne: 1,4-30,6⁺) nicht erreicht. Bei einer Tumor-PD-L1-Expression < 5 % wurde die mediane Ansprechdauer sowohl im Kombinations-Arm (Spanne: 0⁺-33,3⁺) als auch im Nivolumab-Monotherapie-Arm nicht erreicht (Spanne: 0⁺-32,3⁺). Im Ipilimumab-Monotherapie-Arm betrug sie 18,2 Monate (Spanne: 0,0-31,5⁺).

Bezüglich der relevanten Endpunkte Tumoransprechen, PFS und OS konnte kein klarer Grenzwert zur PD-L1-Expression verlässlich definiert werden. Ergebnisse von exploratorischen multivarianten Analysen zeigten, dass auch andere Patienten- und Tumorcharakteristika (z.B. ECOG-Status, M-Stadium, Ausgangs-LDH, BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Status und Geschlecht) zum Überlebensresultat beitragen könnten.

Wirksamkeit bei BRAF-Status: BRAF[V600]-Mutation-positive und BRAF-Wildtyp-Patienten, welche zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab randomisiert wurden, hatten nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit ein medianes PFS von 15,5 Monaten (95 % CI: 8,0; NA) bzw. 11,3 Monaten (95 % CI: 8,3; 22,2) während die in den Nivolumab-Monotherapie-Arm randomisierten Patienten ein medianes PFS von 5,6 Monaten (95 % CI: 2,8; 9,3) bzw. 7,1 Monaten (95 % CI: 4,9; 14,3) hatten. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit hatten BRAF[V600]-Mutations-positive und BRAF-Wildtyp-Patienten, welche zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab randomisiert wurden, ein ORR von 67,6 % (95 % CI: 57,7; 76,6; n = 102) bzw. 54,7 % (95 % CI: 47,8; 61,5; n = 212) während die in den Nivolumab-Monotherapie-Arm randomisierten Patienten ein ORR von 36,7 % (95 % CI: 27,2; 47,1; n = 98) bzw. 48,2 % (95 % CI: 41,4; 55,0; n = 218) hatten. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war das mediane OS unabhängig vom BRAF-Status in keinem der Nivolumab-enthaltenden Armen erreicht. Die Hazard Ratios des Gesamtüberlebens waren im Nivolumab-in-Kombination-mit-Ipilimumab-Arm versus Nivolumab-Monotherapie-Arm für BRAF[V600]-Mutations-positive Patienten 0,71 (95 % CI: 0,45; 1,13) und für BRAF-Wildtyp-Patienten 0,97 (95 % CI: 0,74; 1,28).

Randomisierte Phase-II-Studie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Ipilimumab (CA209069)

Die Studie CA209069 war eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie, in der Nivolumab mit Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab allein bei 142 Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastasiertem) Melanom evaluiert wurde. Die Einschlusskriterien dieser Studie waren denen der Studie CA209067 ähnlich und der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die vom Prüfarzt bewertete Ansprechraten bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanom (77 % der Patienten). Die vom Prüfarzt bewertete Ansprechraten betrug 61 % (95 % CI: 48,9; 72,4) im Kombinations-Arm (n = 72) versus 11 % (95 % CI: 3,0; 25,4) im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (n = 37). Die geschätzten OS-Raten nach 2 bzw. 3 Jahren betrugen 68 % (95 % CI: 56; 78) bzw. 61 % (95 % CI: 49; 71) für die Kombination (n = 73) und 53 % (95 % CI: 36; 68) bzw. 44 % (95 % CI: 28; 60) für Ipilimumab-Monotherapie (n = 37).

Adjuvante Behandlung des Melanoms

Randomisierte Phase-III-Studie mit Nivolumab vs. Ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab als Einzelsubstanz zur Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem Melanom wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CA209238) untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, einen Krankheitsstatus von IIIB/C oder IV gemäß der Einstufung des American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. Ausgabe, und ein histologisch bestätigtes Melanom hatten, das vollständig chirurgisch reseziert wurde. Laut der 8. Ausgabe der AJCC-Klassifikation entspricht dies Patienten mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Status. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit vorheriger Autoimmunerkrankung und jeder Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Corticosteroiden (≥ 10 mg Prednison oder äquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erforderte, sowie Patienten mit vorheriger Melanomtherapie (außer Patienten mit Operation, adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischer Resektion von Läsionen des Zentralnervensystems und zuvor adjuvanter Behandlung mit Interferon,

welche \geq 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde), vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder eines anderen Antikörpers oder Arzneimittels, das spezifisch auf T-Zell-Co-Stimulation oder Checkpoint-Wege abzielt).

Insgesamt wurden 906 Patienten entweder für Nivolumab ($n = 453$) 3 mg/kg alle 2 Wochen oder für Ipilimumab ($n = 453$) 10 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Dosen, anschließend alle 12 Wochen beginnend ab Woche 24 für bis zu 1 Jahr, randomisiert. Die Randomisierung wurde mittels PD-L1-Expressionsstatus stratifiziert ($\geq 5\%$ gegenüber $\leq 5\%$ /unbestimmt) und Krankheitsstadium gemäß der AJCC-Klassifikation. Tumorbeurteilungen wurden in den ersten 2 Jahren alle 12 Wochen, anschließend alle 6 Monate durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das rezidivfreie Überleben (RFS). Das vom Prüfarzt beurteilte RFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des ersten Rezidivs (lokale, regionale oder Fernmetastasen), neuer primärer Melanom oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat.

Die Ausgangsmerkmale der beiden Gruppen waren etwa gleich. Das mediane Alter war 55 Jahre (Spanne: 18-86), 58 % der Patienten waren männlich und 95 % waren weiß. Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (90 %) oder 1 (10 %). Die Mehrheit der Patienten entsprachen gemäß AJCC dem Krankheitsstadium III (81 %) und 19 % dem Stadium IV. 48 % der Patienten hatten makroskopische Lymphknoten und 32 % hatten Tumorgeschwüre. 42 % der Patienten waren BRAF-V600-Mutation-positiv, 45 % waren BRAF-Wildtyp und bei 13 % war der BRAF-Status unbekannt. Hinsichtlich der Tumor-PD-L1-Expression, die mit einem in dieser Studie durchgeföhrten Test (clinical trial assay) bestimmt wurde, hatten 34 % der Patienten eine Tumor-PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ und 62 % eine von $< 5\%$. Bei Patienten mit quantifizierbarer Tumor-PD-L1-Expression war die Verteilung der Patienten über die Behandlungsgruppen hinweg ausgeglichen. Die Tumor-PD-L1-Expression wurde unter Verwendung des PD-L1-IHC-28-8-pharmDx-Assays bestimmt.

Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug circa 24 Monate. Das Gesamtüberleben (overall survival = OS) war zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht ausgereift. Die Ergebnisse des rezidivfreien Überlebens (RFS) sind in Tabelle 13 und Abbildung 7 (alle randomisierten Populationen) dargestellt.

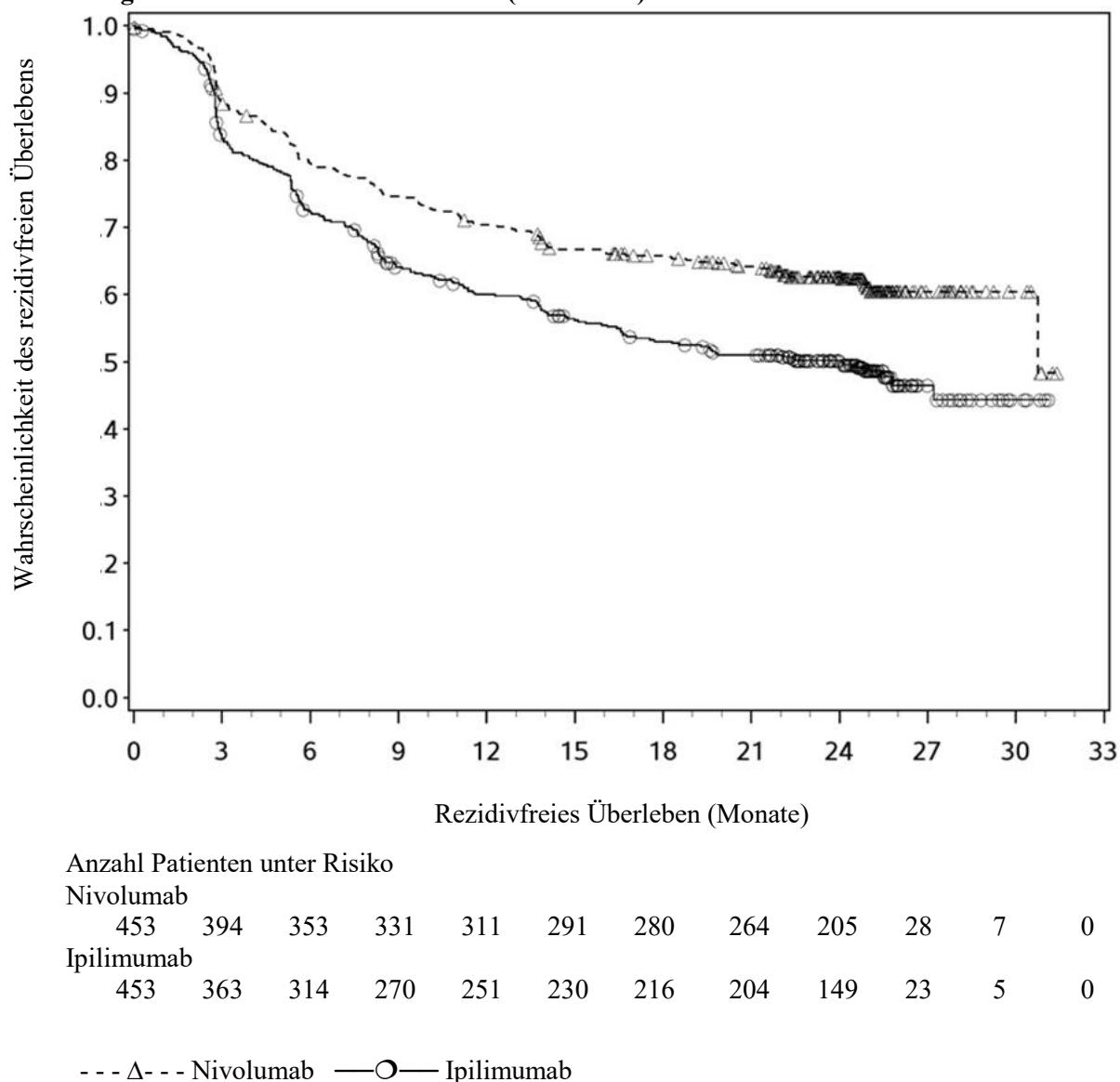
Tabelle 13: Wirksamkeitsergebnisse (CA209238)

	Nivolumab (n = 453)	Ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Rezidivfreies Überleben		
Ereignisse	171 (37,7 %)	221 (48,8 %)
Hazard Ratio ^a	0,66	
95 % CI	(0,54; 0,81)	
p-Wert	p<0,0001	
Median (95 % CI) Monate	Nicht verfügbar ^b	24,08 (16,56; NR)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Rate (95 % CI) nach 18 Monaten	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Rate (95 % CI) nach 24 Monaten	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)

^a Mit einem stratifizierten Modell für proportionale Hazards berechnet.

^b Nicht verfügbar, da der Median instabil ist, aufgrund der geringen Patientenanzahl und Zensur mit 24 Monaten Nachbeobachtungszeit

Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben (CA209238)



Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) für Patienten, die in den Nivolumab-Arm randomisiert waren gegenüber dem Ipilimumab-10 mg/kg-Arm. Der RFS-Vorteil wurde über alle Untergruppen hinweg konsistent gezeigt, einschließlich der Tumor-PD-L1-Expression, des BRAF-Status und des Stadiums der Erkrankung.

Die Lebensqualität (Quality of life = QoL) mit Nivolumab blieb während der Behandlung stabil und nahe bei den Ausgangswerten, wie anhand valider und verlässlicher Skalen wie der QLQ-C30 Skala der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (European Organization for Research and Treatment of Cancer = EORTC) und dem EQ-5D Utility Index und der Visuellen Analogskala (VAS) gezeigt werden konnte.

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom

NSCLC mit plattenepithelialer Histologie

Randomisierte Phase-III-Studie vs. Docetaxel (CA209017)

Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab als Einzelsubstanz zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209017) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer

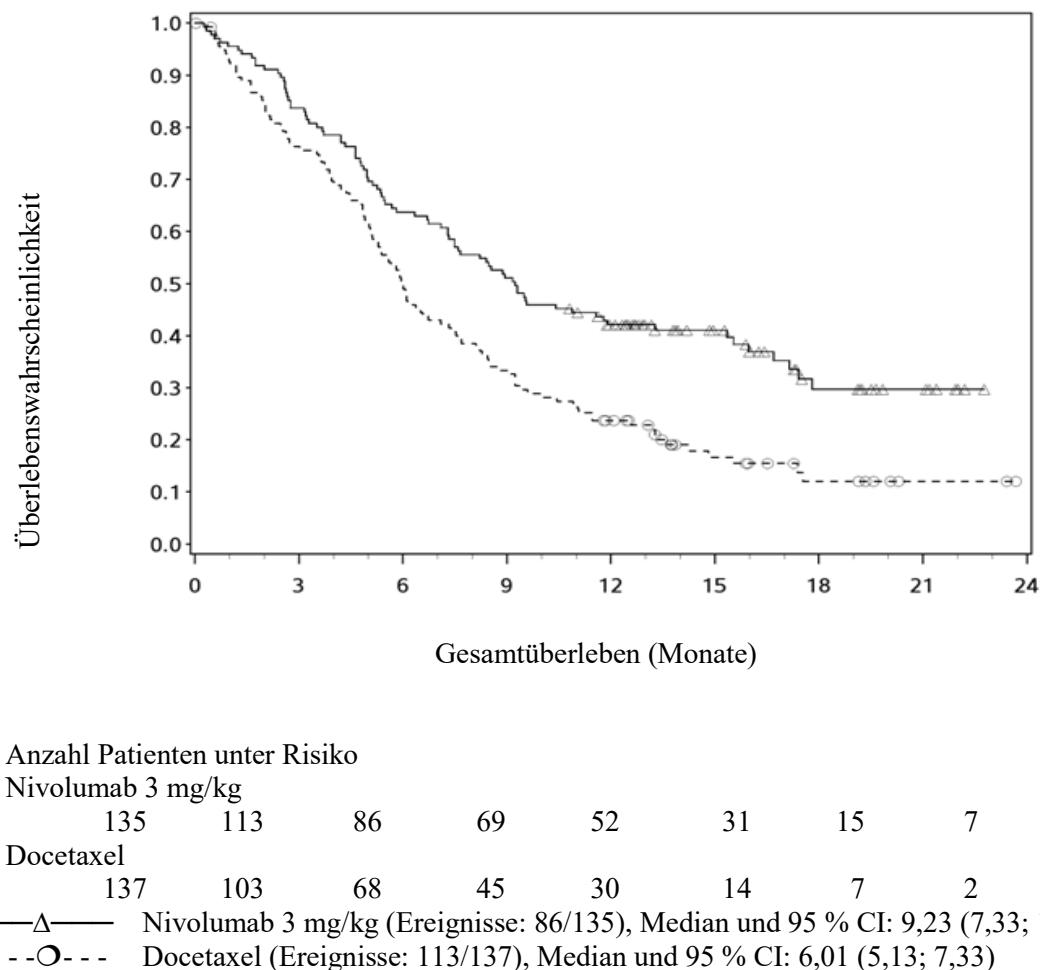
platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer Progression kam und die einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 hatten. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Status. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung oder aktiven Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder Corticosteroide abgesetzt hatten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von < 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag erhielten.

Insgesamt wurden 272 Patienten entweder für Nivolumab, das in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde (n=135), oder für Docetaxel, das zu 75 mg/m² alle 3 Wochen verabreicht wurde (n=137), randomisiert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen ersichtlich war oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorneurbeurteilungen wurden gemäß der RECIST Version 1.1, das erste Mal 9 Wochen nach Randomisierung und anschließend alle 6 Wochen durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war OS. Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die von den Prüfärzten bewertete ORR und PFS. Zusätzlich wurde die Verbesserung der Symptome und der allgemeine Gesundheitszustand anhand des durchschnittlichen Symptombelastungsindex des „Lung Cancer Symptom Score (LCSS)“ bzw. mit der „EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS)“ bewertet.

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren etwa gleich. Das mediane Alter war 63 Jahre (Spanne: 39-85), darunter 44 % ≥65 Jahre und 11 % ≥75 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war weiß (93 %) und männlich (76 %). Bei 31 % wurde Krankheitsprogression als das beste Ansprechen auf ihre letzte vorherige Behandlung berichtet und 45 % erhielten Nivolumab innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss ihrer letzten Vorbehandlung. Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (24 %) oder 1 (76 %).

Die Kaplan-Meier-Kurven des OS sind in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209017)



Der beobachtete Gesamtüberlebensvorteil wurde durchgehend in verschiedenen Patientenuntergruppen nachgewiesen. Der Überlebensvorteil wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten Tumoren hatten, die als PD-L1-negativ oder PD-L1-positiv bestimmt worden waren (Tumormembranexpressionsgrenze bei 1 %, 5 % oder 10 %). Die Rolle dieses Biomarkers (Tumor-PD-L1-Expression) konnte jedoch nicht vollständig aufgeklärt werden. In einer Nachbeobachtung von mindestens 62,6 Monaten blieb der Überlebensvorteil durchweg in allen Untergruppen erhalten.

In der Studie CA209017 wurde eine geringe Anzahl Patienten ≥ 75 Jahre eingeschlossen (11 in der Nivolumab-Gruppe und 18 in der Docetaxel-Gruppe). Nivolumab zeigt hier numerisch weniger Einfluss auf OS ($HR = 1,85$; 95 % CI: 0,76; 4,51), PFS ($HR=1,76$; 95 %-CI: 0,77; 4,05) und ORR (9,1 % vs. 16,7 %). Aufgrund der geringen Anzahl können aus diesen Daten keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Wirksamkeitsergebnisse (CA209017)

	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)
Primäre Analyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 10,6 Monate		
Gesamtüberleben		
Ereignisse	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Hazard Ratio	0,59	
95 % CI	(0,43; 0,81)	
p-Wert	0,0002	
Median (95 % CI) (Monate)	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Bestätigtes objektives Ansprechen (95 % CI)	27 (20,0 %) (13,6; 27,7)	12 (8,8 %) (4,6; 14,8)
Odds Ratio (95 % CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-Wert	0,0083	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	1 (0,7 %)	0
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Hazard Ratio	0,62	
95 % CI	(0,47; 0,81)	
p-Wert	<0,0004	
Median (95 % CI) (Monate)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Aktualisierte Analyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 24,2 Monate		
Gesamtüberleben^a		
Ereignisse	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Hazard Ratio	0,62	
95 % CI	(0,47; 0,80)	
Rate (95 % CI) nach 24 Monaten	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Bestätigtes objektives Ansprechen (95 % CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	25,2 (2,9 – 30,4)	8,4 (1,4 ⁺ – 18,0 ⁺)
Progressionsfreies Überleben		
Rate (95 % CI) nach 24 Monaten	15,6 (9,7; 22,7)	Alle Patienten hatten entweder eine Progression, wurden censiert oder konnten nicht mehr nachbeobachtet werden
Aktualisierte Analyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 62,6 Monate		

Gesamtüberleben^a			
Ereignisse	118 (87,4 %)	0,62 (0,48; 0,79)	133 (97,1 %)
Hazard Ratio			
95 % CI			
Rate (95 % CI) nach 60 Monaten	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Bestätigtes objektives Ansprechen	20,0 % (13,6; 27,7)		8,8 % (4,6; 14,8)
Mediane Ansprechdauer			
Monate (Spanne)	25,2 (2,9 – 70,6 ⁺)		7,5 (0,0 ⁺ – 18,0 ⁺)
Progressionsfreies Überleben			
Rate (95 % CI) nach 60 Monaten	9,4 (4,8; 15,8)	Alle Patienten hatten entweder eine Progression, wurden zensiert oder konnten nicht mehr nachbeobachtet werden	

^a Sechs Patienten (4 %), die auf Docetaxel randomisiert worden waren, haben zu irgendeinem Zeitpunkt auf eine Nivolumab-Behandlung gewechselt.

⁺⁺ kennzeichnet eine zensierte Beobachtung

Die Häufigkeit der Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen, gemessen am LCSS, war bei der Nivolumab-Gruppe (18,5 %) und der Docetaxel-Gruppe (21,2 %) ähnlich. Der durchschnittliche EQ-VAS stieg in beiden Behandlungsgruppen mit der Zeit an, was auf einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand für Patienten hindeutet, die die Behandlung beibehalten.

Einarmige Phase-II-Studie (CA209063)

Studie CA209063, eine einarmige, offene Studie, wurde bei 117 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie nach zwei oder mehr Therapielinien durchgeführt; ansonsten wurden ähnliche Einschlusskriterien wie in der Studie CA209017 angewendet. Nivolumab 3 mg/kg zeigte ein Gesamtansprechen von 14,5 % (95 % CI: 8,7-22,2 %), ein medianes OS von 8,21 Monaten (95 % CI: 6,05-10,9 Monate) und ein medianes PFS von 1,87 Monaten (95 % CI 1,77-3,15 Monate). Das PFS wurde anhand von RECIST Version 1.1 bestimmt. Die berechnete Ein-Jahres-Überlebensrate war 41 %.

Einarmige Phase 2 Studie (CA209171)

Die Studie CA209171 war eine einarmige, offene Studie mit Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit zuvor behandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie. Der primäre Endpunkt war Sicherheit und der sekundäre Endpunkt war Wirksamkeit. Von den 811 behandelten Patienten hatten 103 (13 %) einen ECOG-Performance-Status von 2, 686 (85 %) waren < 75 Jahre alt und 125 (15 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Es wurden bei allen behandelten Patienten keine neuen Sicherheitssignale identifiziert und das Gesamtsicherheitsprofil von Nivolumab war über die Subgruppen vergleichbar. Die Wirksamkeitsergebnisse, basierend auf den vom Prüfarzt bewerteten Gesamtansprechen, sind in Tabelle 15 dargestellt

Tabelle 15: Gesamtansprechen (ORR) basierend auf den auswertbaren Patienten – Gesamtanzahl und Subgruppen (CA209171)

Ergebnisse	Gesamtanzahl	ECOG-PS 2	< 75 Jahre	≥ 75 Jahre
N Ansprecher/ N auswertbar ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a beinhaltet bestätigtes und unbestätigtes Ansprechen, Scans waren nur in Woche 8/9 und Woche 52 obligatorisch.

^b CR+PR, Konfidenzintervall basierend auf der Clopper-and-Pearson-Methode

NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Randomisierte Phase-3-Studie vs. Docetaxel (CA209057)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg als Monopräparat zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastatischen NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde in einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie untersucht (CA209057). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen es während oder nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die eine Erhaltungstherapie beinhaltete, zu einer Progression kam. Die Patienten waren 18 Jahre oder älter und hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Eine zusätzliche TKI-Behandlungsreihe für Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation war erlaubt. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem PD-L1-Status. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, symptomatischer interstitieller Lungenerkrankung oder aktiven Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder Corticosteroide abgesetzt hatten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von < 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag erhielten.

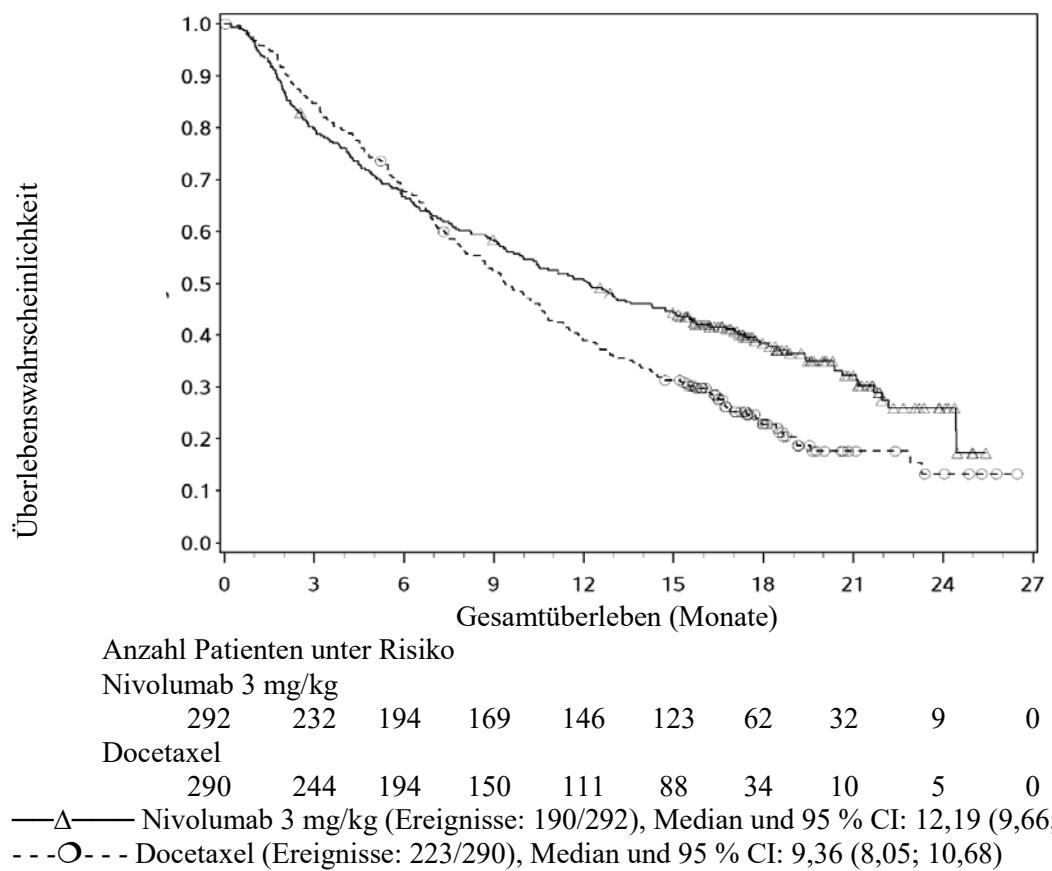
Insgesamt wurden 582 Patienten entweder für Nivolumab, das in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht wurde (n=292), oder für Docetaxel, das zu 75 mg/m² alle 3 Wochen verabreicht wurde (n=290), randomisiert. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen ersichtlich war oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden gemäß RECIST Version 1.1 durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die von den Prüfärzten bewertete objektive Ansprechraten (Objective Response Rate = ORR) und das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival = PFS). Zusätzliche prädefinierte Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit in Bezug auf eine Tumor-PD-L1-Expression mit den prädefinierten Grenzwerten von 1 %, 5 % und 10 % zu bestimmen. Weitere Beurteilungen der PD-L1-Expression in Intervallen waren in der präspezifizierten Analyse aufgrund der kleinen Fallzahl nicht eingeschlossen.

Vor Studienbeginn entnommene Tumorgewebeproben wurden systematisch vor der Randomisierung eingeholt, um vorgeplante Wirksamkeitsanalysen in Abhängigkeit von der Tumor-PD-L1-Expression durchzuführen. Die Tumor-PD-L1-Expression wurde unter Verwendung des PD-L1-IHC-28-8-PharmDx-Assays bestimmt.

Das mediane Alter war 62 Jahre (Bereich: 21 bis 85) mit 34 % ≥65 Jahre und 7 % ≥75 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war kaukasisch (92 %) und männlich (55 %). Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (31 %) oder 1 (69 %). 79 % der Patienten waren frühere/derzeitige Raucher.

Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens sind in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209057)



Die Studie zeigte bei der planmäßigen Interimsanalyse nach 413 Ereignissen (93 % der vorgesehenen Anzahl an Ereignissen für die Endauswertung) eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den unter Nivolumab randomisierten Patienten verglichen mit denen unter Docetaxel. Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Wirksamkeitsergebnisse (CA209057)

	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
Präspezifizierte Zwischenanalyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 13,2 Monate		
Planmäßige Interimsanalyse		
Gesamtüberleben		
Ereignisse	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Hazard Ratio ^a (95,92 % CI)	0,73 (0,59; 0,89)	
p-Wert ^b	0,0015	
Median (95 % CI) Monate	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Bestätigtes objektives Ansprechen		
(95 % CI)	56 (19,2 %) (14,8; 24,2)	36 (12,4 %) (8,8; 16,8)
Odds Ratio (95 % CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-Wert	0,0246	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	17,15 (1,8 - 22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ - 15,2 ⁺)
Mediane Zeit zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,10 (1,2 - 8,6)	2,61 (1,4 - 6,3)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Hazard Ratio	0,92	
95 % CI	(0,77; 1,11)	
p-Wert	0,3932	
Median (95 % CI) (Monate)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Aktualisierte Analyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 24,2 Monate		
Gesamtüberleben^c		
Ereignisse	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Hazard Ratio ^a (95 % CI)	0,75 (0,63; 0,91)	
Rate (95 % CI) nach 24 Monaten	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Bestätigtes objektives Ansprechen		
(95 % CI)	19,2 % (14,8; 24,2)	12,4 % (8,8; 16,8)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	17,2 (1,8 - 33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ - 16,8)
Progressionsfreies Überleben		
Rate (95 % CI) nach 24 Monaten	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Aktualisierte Analyse		
Minimale Nachbeobachtungszeit: 62,7 Monate		

Gesamtüberleben^d			
Ereignisse	250 (85,6 %)	0,70	279 (96,2 %)
Hazard Ratio ^a (95 % CI)		(0,58; 0,83)	
Rate (95 % CI) nach 60 Monaten	14,0 (10,2; 18,3)		2,1 (0,9; 4,4)
Bestätigtes objektives Ansprechen	19,5 % (15,1; 24,5)		12,4 % (8,8; 16,8)
Mediane Ansprechdauer			
Monate (Spanne)	17,2 (1,8 – 70,4 ⁺)		5,6 (0,0 ⁺ – 33,4)
Progressionsfreies Überleben			
Rate (95 % CI) nach 60 Monaten	7,5 (4,5; 11,4)	Alle Patienten hatten entweder eine Progression, wurden zensiert oder konnten nicht mehr nachbeobachtet werden	

^a Mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet.

^b Der p-Wert stammt von einem nach vorheriger Erhaltungstherapie und Therapielinie stratifizierten Log-Rank-Test; die korrespondierende O'Brien-Fleming-Signifikanzgrenze liegt bei 0,0408.

^c Sechzehn Patienten (6 %), die auf Docetaxel randomisiert worden waren, haben zu irgendeinem Zeitpunkt auf eine Nivolumab-Behandlung gewechselt.

^d Siebzehn Patienten (6 %), die auf Docetaxel randomisiert worden waren, haben zu irgendeinem Zeitpunkt auf eine Nivolumab-Behandlung gewechselt.

^{“+”} Kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Die Tumor-PD-L1-Expression war bei 79 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe und bei 77 % der Patienten der Docetaxel-Gruppe messbar. Der Grad der Tumor-PD-L1-Expression war zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nivolumab vs. Docetaxel) in allen vordefinierten Tumor-PD-L1-Expressionsgraden von ≥1 % (53 % vs. 55 %), ≥5 % (41 % vs. 38 %) oder ≥10 % (37 % vs. 35 %) ausgeglichen.

In der Nivolumab-Gruppe zeigten Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression bei allen vordefinierten Expressionsgraden eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des Überlebens verglichen mit der Docetaxel-Gruppe. Dahingegen war das Überleben für Patienten mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression ähnlich im Vergleich zu Docetaxel. In Bezug auf das objektive Ansprechen war eine höhere PD-L1-Expression mit einem höheren objektiven Ansprechen verbunden. Vergleichbar zur Gesamtpopulation war die mediane Dauer des Ansprechens bei Nivolumab vs. Docetaxel sowohl für Patienten ohne PD-L1-Expression erhöht (18,3 Monate vs. 5,6 Monate) als auch für Patienten mit PD-L1-Expression (16,0 Monate vs. 5,6 Monate).

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse des objektiven Ansprechens und des Gesamtüberlebens anhand der Tumor-PD-L1-Expression zusammen.

Tabelle 17: Objektive Ansprechraten (ORR) und Gesamtüberleben (OS) anhand der Tumor-PD-L1-Expression (CA209057)

PD-L1-Expression	Nivolumab	Docetaxel	Odds Ratio (95 % CI)
			ORR anhand der Tumor-PD-L1-Expression Minimale Nachbeobachtungszeit: 13,2 Monate
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % bis < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)

$\geq 10\%$ bis $< 50\%^a$	5/20 (25,0 %) 95 % CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
$\geq 50\%^a$	27/66 (40,9 %) 95 % CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)

OS anhand der Tumor-PD-L1-Expression
Minimale Nachbeobachtungszeit: 13,2 Monate

	Anzahl der Ereignisse (Anzahl der Patienten)		Unstratifiziertes Hazard Ratio (95 % CI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
$\geq 1\%$	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
$\geq 1\%$ bis $< 10\%^a$	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
$\geq 10\%$ bis $< 50\%^a$	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
$\geq 50\%^a$	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)

Aktualisierte Analyse
Minimale Nachbeobachtungszeit: 24,2 Monate

< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
$\geq 1\%$	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)

Aktualisierte Analyse
Minimale Nachbeobachtungszeit: 62,7 Monate

< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
$\geq 1\%$	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc Analyse; aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der Subgruppe sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, zudem war der PD-L1-IHC-28-8-PharmDx-Assay zum Zeitpunkt der Analyse nicht für die Expressionslevel 10 % oder 50 % analytisch validiert

Im Nivolumab-Arm verstarb eine größere Patientenanzahl (59/292; 20,2 %) innerhalb der ersten 3 Monate im Vergleich zum Docetaxel Arm (44/290; 15,2 %). Die Ergebnisse einer explorativen, multivariaten post-hoc-Analyse zeigten, dass mit Nivolumab behandelte Patienten, die prognostisch ungünstigere Faktoren und/oder einen aggressiven Krankheitsverlauf in Kombination mit einer niedrigen (z. B. <50 %) oder fehlenden PD-L1-Expression aufweisen, ein höheres Risiko haben können innerhalb der ersten 3 Monate zu versterben.

In Subgruppen-Analysen zeigte sich bei Patienten, die Nichtraucher waren oder deren Tumoren EGFR aktivierende Mutationen aufwiesen, kein Überlebensvorteil im Vergleich zu Docetaxel. Aufgrund der geringen Patientenanzahl können allerdings keine definitiven Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

Nierenzellkarzinom

Randomisierte Phase-3-Studie von Nivolumab-Monotherapie vs. Everolimus (CA209025)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie wurde in einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie (CA209025) untersucht. Die Studie hat Patienten (18 Jahre alt oder älter) eingeschlossen, bei denen es innerhalb oder nach 1 oder 2 vorangegangenen anti-angiogenetischen Therapien und nicht mehr als insgesamt 3 systemischen Vortherapien, zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs kam. Die Patienten mussten einen Karnofsky-Performance-Score (KPS) von $\geq 70\%$ aufweisen. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Status. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit aktuellen Hirnmetastasen oder Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem mTOR (mammalian target

of rapamycin) Inhibitor, aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine systemische Immunsuppression erfordert.

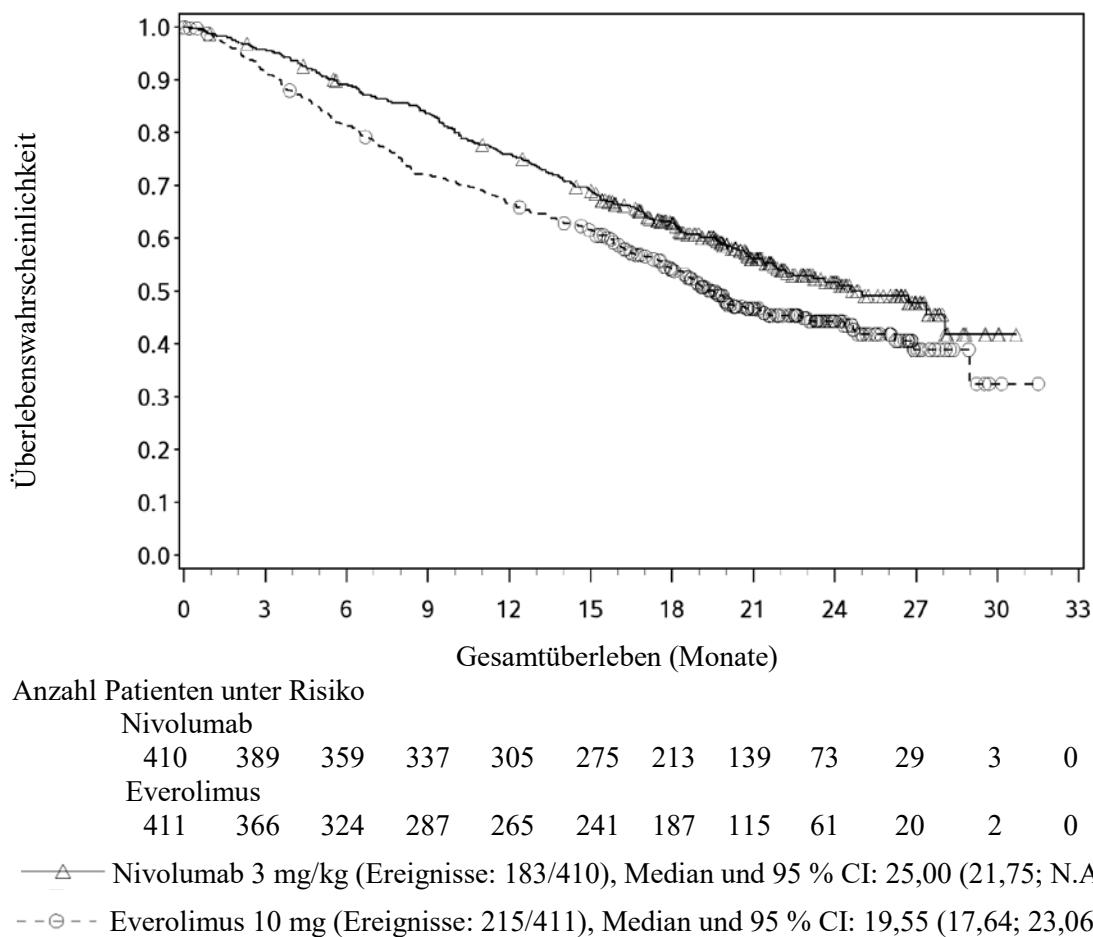
Insgesamt wurden 821 Patienten randomisiert um entweder Nivolumab 3 mg/kg (n=410) intravenös über 60 Minuten alle 2 Wochen oder Everolimus (n=411) 10 mg täglich peroral zu erhalten. Die Behandlung wurde fortgesetzt so lange ein klinischer Nutzen beobachtet wurde oder die Behandlung nicht länger vom Patienten vertragen wurde. Die ersten Tumorbeurteilungen wurden 8 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt. Anschließend wurde die Beurteilung im ersten Jahr alle 8 Wochen und danach alle 12 Wochen bis zum Progress oder bis zum Abbrechen der Behandlung durchgeführt, je nachdem was später auftrat. Bei Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als Fortschreiten der Erkrankung abbrechen mussten, wurde die Tumorbeurteilung nach Abbrechen der Behandlung weiter fortgeführt. Eine Weiterbehandlung nach einer durch den Prüfarzt festgestellten Progression gemäß RECIST, Version 1.1 war erlaubt, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatte und die Studienmedikation tolerierte. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Die sekundären Endpunkte der Wirksamkeit beinhalteten die vom Prüfer beurteilte objektive Ansprechraten (objective response rate = ORR) und das progressionsfreie Überleben (progression-free survival (PFS)).

Die grundlegenden Patientenmerkmale waren zu Studienbeginn zwischen beiden Gruppen ausgeglichen. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre (Spanne: 18–88) mit 40 % ≥ 65 Jahre und 9 % ≥ 75 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten waren männlich (75 %) und kaukasisch (88 %), alle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Risikogruppen waren vertreten, 34 % der Patienten hatten einen Ausgangs-Karnofsky-Index (KPS) von 70 bis 80 % und 66 % der Patienten hatten einen Ausgangs-KPS von 90 bis 100 %. Die Mehrheit der Patienten (72 %) hatte 1 Regime einer anti-angiogenetischen Vortherapie erhalten. Die mediane Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug 2,6 Jahre in beiden Gruppen, Nivolumab und Everolimus. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug bei den mit Nivolumab behandelten Patienten 5,5 Monate (Spanne: 0–29,6⁺ Monate) und 3,7 Monate (Spanne: 6 Tage–25,7⁺ Monate) bei den mit Everolimus behandelten Patienten.

44 % der Patienten wurden mit Nivolumab über eine Progression hinaus weiterbehandelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens sind in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209025)



Die Studie zeigte bei der planmäßigen Interimsanalyse nach 398 Ereignissen (70 % der vorgesehenen Anzahl an Ereignissen für die Endauswertung) eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den unter Nivolumab randomisierten Patienten verglichen mit denen unter Everolimus (Tabelle 18 und Abbildung 10). Die Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsgrad beobachtet.

Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Wirksamkeitsergebnisse (CA209025)

	Nivolumab (n = 410)	Everolimus (n = 411)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	183 (45 %)	215 (52 %)
Hazard Ratio	0,73	
98,52 % CI	(0,57; 0,93)	
p-Wert	0,0018	
Median (95 % CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Rate (95 % CI)		
Nach 6 Monaten	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
Nach 12 Monaten	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektives Ansprechen		
(95 % CI)	103 (25,1 %) (21,0; 29,6)	22 (5,4 %) (3,4; 8,0)
Odds Ratio(95 % CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
p-Wert	< 0,0001	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Mediane Zeit zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Hazard Ratio	0,88	
95 % CI	(0,75; 1,03)	
p-Wert	0,1135	
Median (95 % CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” Kennzeichnet eine censurierte Beobachtung.

NE = nicht-abschätzbar (non-estimable)

Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung betrug die mediane Zeit bis zum Beginn des objektiven Ansprechens 3,5 Monate (Spanne: 1,4-24,8 Monate). 49 Responder (47,6 %) zeigten ein anhaltendes Ansprechen über eine Dauer von 0,0-27,6⁺ Monaten.

Das Gesamtüberleben konnte mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und nicht-krankheitsspezifischer Lebensqualität (quality of life = QoL) im Verlauf in Verbindung gebracht werden. Diese wurden durch den Gebrauch der validierten und zuverlässigen Fragebögen des Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) und des EuroQoL EQ-5D beurteilt. Die offensichtlich aussagekräftige Verbesserung der Symptome (MID = 2 Punkte Unterschied im FKSI-DRS Score; p<0,001) und Zeit zur Verbesserung (HR= 1,66 (1,33; 2,08) p <0,001) waren bei Patienten im Nivolumab-Arm signifikant besser. Obwohl beide Studienarme eine aktive Therapie erhalten haben, sollten die QoL-Daten im Kontext eines offenen Studiendesigns interpretiert und daher mit Vorsicht betrachtet werden.

Phase 3b/4 Sicherheitsstudie (CA209374)

Zusätzliche Sicherheitsdaten und deskriptive Wirksamkeitsdaten sind aus der Studie CA209374 verfügbar. Dabei handelt es sich um eine offene Phase 3b/4 Sicherheitsstudie mit Nivolumab-Monotherapie (240 mg alle 2 Wochen) zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC (n = 142), einschließlich 44 Patienten mit nicht-klarzelliger Histologie.

Bei Patienten mit nicht-klarzelliger Histologie betrugen die ORR und die mediane Dauer des Ansprechens 13,6 % bzw. 10,2 Monate nach einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von etwa 16,7 Monaten. Die klinische Aktivität wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus des Tumors beobachtet.

Randomisierte Phase-III-Studie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib (CA209214)

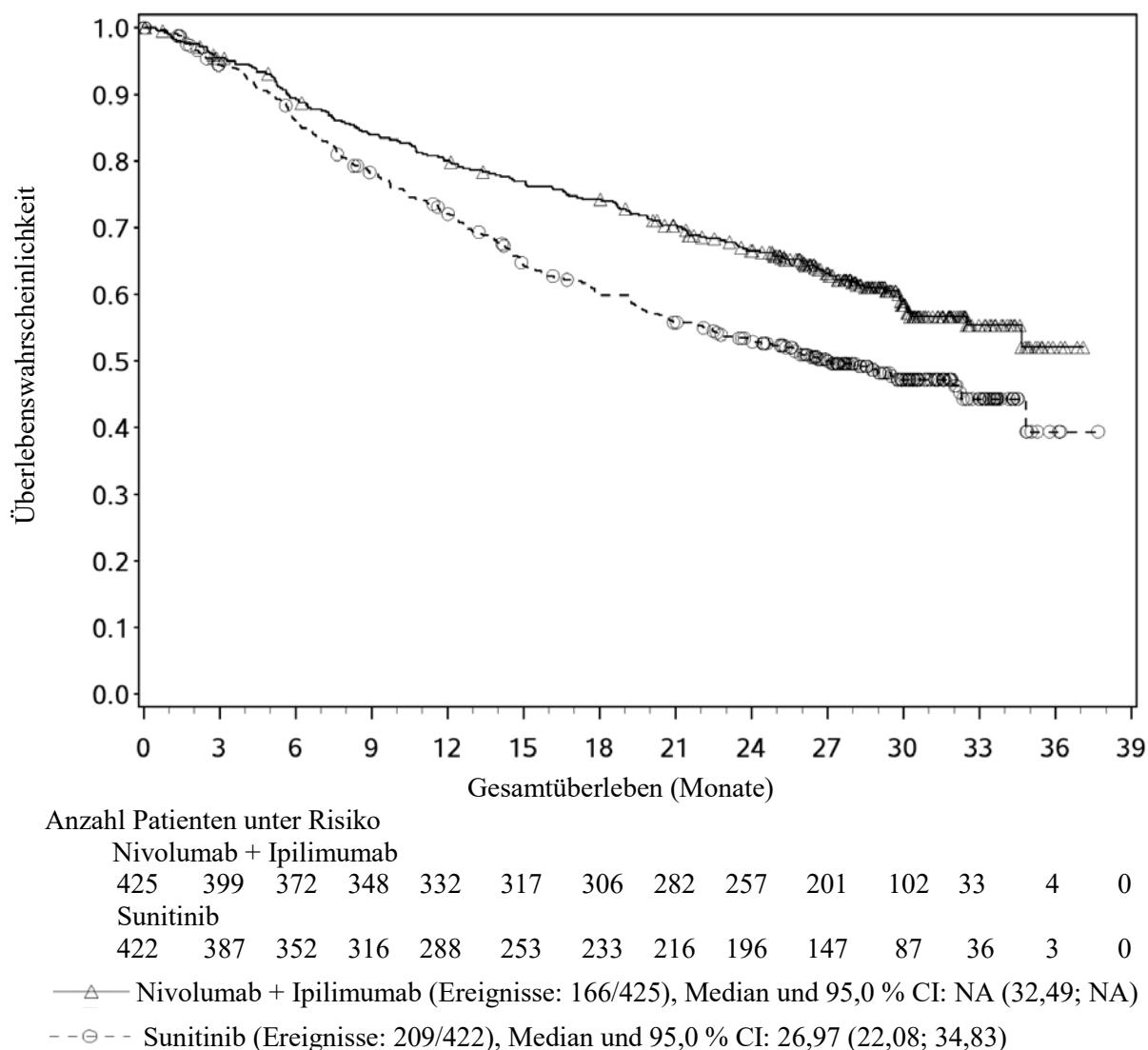
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg zur Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC) wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209214) untersucht. In die Studie wurden Patienten (ab 18 Jahren) mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die primäre Population zur Untersuchung der Wirksamkeit bestand aus Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil mit mindestens 1 oder mehr von 6 prognostischen Risikofaktoren nach den International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Kriterien (weniger als ein Jahr seit dem Zeitpunkt der initialen Nierenzellkarzinom-Diagnose bis zur Randomisierung, Karnofsky-Performance-Status <80 %, Hämoglobin geringer als die untere Normgrenze, korrigierter Calciumwert größer als 10 mg/dl, Anzahl der Blutplättchen größer als die obere Normgrenze und absolute Anzahl an Neutrophilen größer als die obere Normgrenze). Diese Studie schloss Patienten unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Status ein. Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status <70 %, aktiven Gehirnmetastasen oder Gehirnmetastasen in der Vorgesichte, aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach IMDC-Prognostic-Score und Region stratifiziert.

Insgesamt wurden 1096 Patienten in dieser Studie randomisiert, von denen 847 Patienten ein RCC mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil aufwiesen und entweder für 4 Dosiszyklen alle 3 Wochen 3 mg/kg Nivolumab (n = 425) intravenös über 60 Minuten in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab intravenös über 30 Minuten verabreicht bekamen, gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie mit 3 mg/kg alle 2 Wochen oder über 4 Wochen mit Sunitinib (n = 422) 50 mg täglich peroral behandelt wurden, gefolgt von einer 2-wöchigen Einnahmepause in jedem Behandlungszyklus. Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Die erste Tumorbewertung fand 12 Wochen nach Randomisierung statt und wurde im ersten Jahr alle 6 Wochen und danach alle 12 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Behandlungsende, je nachdem was später eintrat, wiederholt. Eine Weiterbehandlung nach einer durch den Prüfarzt festgestellten Progression gemäß RECIST, Version 1.1 war erlaubt, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen hatte und die Studienmedikation tolerierte. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS, ORR und PFS bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, welche durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bestimmt wurden.

Die Ausgangsmerkmale waren in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. Das mediane Alter war 61 Jahre (Spanne: 21-85) mit 38 % ≥ 65 Jahre und 8 % ≥ 75 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war männlich (73 %) und kaukasisch (87 %) und 31 % bzw. 69 % der Patienten hatten einen Ausgangs-KPS von 70 bis 80 % bzw. 90 bis 100 %. Die mediane Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung betrug 0,4 Jahre sowohl in der Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg als auch in der Sunitinib-Gruppe. Die mediane Behandlungszeit betrug 7,9 Monate (Spanne: 1 Tag - 21.4⁺ Monate) bei Nivolumab mit Ipilimumab behandelten Patienten und 7,8 Monate (Spanne: 1 Tag - 20.2⁺ Monate) bei mit Sunitinib behandelten Patienten. 29 % der Patienten wurden mit Nivolumab mit Ipilimumab über eine Progression hinaus weiterbehandelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (über eine minimale Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten) bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil werden in Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (CA209214)



Bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil wurde ein OS-Vorteil unabhängig vom PD-L1-Status im Nivolumab-in-Kombination-mit-Ipilimumab-Arm vs Sunitinib beobachtet. Für eine Tumor-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wurde bei Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab das mediane OS nicht erreicht und betrug im Sunitinib-Arm 19,61 Monate (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,78). Für eine Tumor PD-L1-Expression $< 1\%$ war das mediane OS 34,7 Monate bei Nivolumab in Kombination mit Nivolumab und betrug im Sunitinib-Arm 32,2 Monate (HR = 0,70; 95 % CI: 0,54; 0,92).

In CA209214 wurden auch 249 Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm ($n = 125$) oder Sunitinib-Arm ($n = 124$) eingeschlossen. Diese Patienten waren nicht Teil der ausgewerteten primären Population zur Untersuchung der Wirksamkeit. Das OS bei Patienten mit günstigem Risikoprofil zeigte bei Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ein Hazard Ratio von 1,13 (95 % CI: 0,64; 1,99; $p = 0,6710$).

Es liegen keine Daten zur Erstlinientherapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit RCC von ausschließlich nicht-klarzelliger Histologie vor.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der primären Analyse für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil sind in Tabelle 19 dargestellt (minimale Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten).

Tabelle 19: Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil (CA209214)

	Nivolumab + Ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	140 (33 %)	188 (45 %)
Hazard-Ratio ^a	0,63	
99,8 % CI	(0,44; 0,89)	
p-Wert ^{b, c}	< 0,0001	
Median (95 % CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Rate (95 % CI)		
Nach 6 Monaten	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Nach 12 Monaten	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Hazard-Ratio ^a	0,82	
99,1 % CI	(0,64; 1,05)	
p-Wert ^{b,h}	0,0331	
Median (95 % CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Bestätigtes objektives Ansprechen (BICR)		
(95 % CI)	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
Differenz des ORR (95 % CI) ^d	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
p-Wert ^{e,f}	16,0 (9,8; 22,2)	< 0,0001
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Mediane Ansprechdauer^g		
Monate (Spanne)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediane Zeit zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

^a Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell.

^b Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

^c Der p-Wert wird mit alpha 0,002 verglichen um statistische Signifikanz zu erreichen.

^d Nach Strata adjustierte Differenz.

^e Basierend auf dem stratifizierten DerSimonian-Laird-Test.

^f Der p-Wert wird mit alpha 0,001 verglichen um statistische Signifikanz zu erreichen.

^g Berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode.

^h Der p-Wert wird mit alpha 0,009 verglichen um statistische Signifikanz zu erreichen.

⁺ bezeichnet eine zensierte Betrachtung.

NE = nicht abschätzbar (non-estimable)

Eine aktualisierte OS-Analyse wurde durchgeführt als alle Patienten ein minimales Follow-up von 24 Monaten erreicht hatten (siehe Abbildung 11). Zum Zeitpunkt der Analyse betrug das Hazard Ratio 0,66 (95 % CI 0,48-0,91) mit 166/425 Ereignissen im Kombinations-Arm und 209/422 Ereignissen im Sunitinib-Arm. Nach 18 Monaten war die OS-Rate 74,3 (95 % CI 69,8-78,2) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 59,9 (95 % CI 54,9-64,5) für Sunitinib. Nach 24 Monaten war die OS-Rate 66,5 (95 % CI 61,8-70,9) für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 52,9 (95 % CI 47,9-57,7) für Sunitinib.

Der Anteil von Patienten \geq 75 Jahre stellte 8 % der Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in CA209214 dar. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zeigte in dieser Subgruppe gegenüber der Gesamtpopulation numerisch einen geringeren Effekt auf OS (HR 0,97; 95 % CI: 0,48; 1,95). Aufgrund der geringen Größe dieser Subgruppe, lassen sich daraus keine eindeutigen Schlussfolgerungen ziehen.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie zur Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem cHL nach ASCT wurde in zwei multizentrischen, offenen, einarmigen Studien (CA209205 und CA209039) untersucht.

CA209205 ist eine noch andauernde offene, einarmige, Multi-Kohorten-Phase-2-Studie von Nivolumab bei cHL. Es sind 243 Patienten eingeschlossen, die vorher eine ASCT erhalten haben. In Kohorte A wurden 63 Patienten eingeschlossen (26 %), die Brentuximab Vedotin naiv waren, in Kohorte B wurden 80 Patienten eingeschlossen (33 %), die Brentuximab Vedotin nach ASCT Versagen erhalten haben und in Kohorte C wurden 100 Patienten eingeschlossen (41 %), die Brentuximab Vedotin vor und/oder nach ASCT erhalten haben. 33 Patienten (14 %) aus Kohorte C hatten Brentuximab Vedotin ausschließlich vor der ASCT erhalten. Alle Patienten haben Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie intravenös über 60 Minuten alle 2 Wochen erhalten. Die ersten Tumorbeurteilungen wurden 9 Wochen nach Beginn der Therapie durchgeführt. Anschließend wurde die Beurteilung bis zum Progress oder bis zum Abbrechen der Behandlung durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate = ORR) wie von einem IRRC (Independent Radiologic Review Committee) festgelegt. Weitere Wirksamkeitskriterien beinhalteten die Ansprechdauer, PFS und OS.

CA209039 ist eine offene, multizentrische Phase-1b-Dosis-Eskalations- und Multidosisstudie mit Nivolumab bei rezidivierenden/refraktären hämatologischen Malignitäten, in welche 23 Patienten mit cHL eingeschlossen waren, die mit Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden. Von den 23 eingeschlossenen Patienten hatten 15 Patienten eine vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin als Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltherapie (ASCT) erhalten, ähnlich der Kohorte B in Studie CA209205. Die ersten Tumorbeurteilungen wurden 4 Wochen nach Beginn der Therapie durchgeführt. Anschließend wurde die Beurteilung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Behandlung durchgeführt. Die Wirksamkeitskriterien beinhalteten die vom Prüfarzt beurteilte objektive Ansprechrate (objective response rate = ORR), welche retrospektiv von einem IRRC beurteilt wurde, sowie die Ansprechdauer.

Die Daten von den 80 Patienten der Kohorte B aus der Studie CA209205 und den 15 Patienten aus der Studie CA209039, welche eine vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin nach ASCT erhalten hatten, wurden integriert. Zusätzlich sind die Daten der 100 Patienten aus Kohorte C der Studie CA209205, die Brentuximab Vedotin vor und/oder nach ASCT erhalten haben, dargestellt. Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren in beiden Studien und Kohorten vergleichbar (siehe Tabelle 20, unten).

Tabelle 20: Patientencharakteristische Ausgangsmerkmale in CA209205 Kohorte B, Kohorte C und CA209039

	CA209205 Kohorte B und CA209039 (n = 95)	CA209205 Kohorte B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Kohorte C ^b (n = 100)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Geschlecht	61 (64 %) M 34 (36 %) W	51 (64 %) M 29 (36 %) W	10 (67 %) M 5 (33 %) W	56 (56 %) M 44 (44 %) W
ECOG Status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 vorherige systemische Therapielinien	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Vorherige Strahlentherapie	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Vorherige ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Jahre von der Transplantation bis zur ersten Dosis der Studienmedikation, Median (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5 %) der Patienten in CA209205 Kohorte B zeigten B-Symptomatiken als Ausgangsmerkmal.

^b 25/100 (25 %) der Patienten in CA209205 Kohorte C zeigten B-Symptomatiken als Ausgangsmerkmal.

Die Wirksamkeit der Therapie in beiden Studien wurde vom gleichen IRRC beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom

	CA209205 Kohorte B ^a und CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Kohorte B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Anzahl (n)/ minimale Nachbeobachtungsdauer (Monate)			
Objektives Ansprechen, n (%) ; (95 % CI)	63 (66 %); (56; 76)	54 (68 %); (56; 78)	9 (60 %); (32; 84)
Vollständige Remission (CR = Complete Remission), n (%) ; (95 % CI)	6 (6 %); (2; 13)	6 (8 %); (3; 16)	0 (0 %); (0; 22)
Teilweise Remission (PR = Partial Remission), n (%) ; (95 % CI)	57 (60 %); (49; 70)	48 (60 %); (48; 71)	9 (60 %); (32; 84)
Stabile Krankheit (Stable disease), n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Ansprechdauer (Monate)^b			
Median (95 % CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Spanne	0,0 ⁺ -23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺
Mediane Zeit bis zum Ansprechen			
Monate (Spanne)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Mediane Nachbeobachtungsdauer			
Monate (Spanne)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Progressionsfreies Überleben			
Spanne (95 % CI) nach 12 Monaten	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

^a „+“ kennzeichnet eine censurierte Beobachtung.

^b Die Nachbeobachtung dauerte zum Zeitpunkt der Dateneinreichung noch an.

^b Daten instabil aufgrund limitierter Ansprechdauer in Kohorte B infolge von Zensierung.
NE = nicht-abschätzbar (non-estimable)

Längere Nachbeobachtungsdaten von Kohorte B (Minimum 20,5 Monate) und Wirksamkeitsdaten von Kohorte C der Studie CA209205 sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Aktualisierte Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom von einer längeren Nachbeobachtung der Studie CA209205

	CA209205 Kohorte B ^a	CA209205 Kohorte C ^a
Anzahl (n)/ minimale Nachbeobachtungsdauer (Monate)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) ^b
Objektives Ansprechen, n (%) ; (95 % CI)	54 (68 %); (56; 78)	73 (73 %); (63; 81)
Vollständige Remission (CR = Complete Remission), n (%) ; (95 % CI)	10 (13 %); (6; 22)	12 (12 %); (6; 20)
Teilweise Remission (PR = partial remission), n (%) ; (95 % CI)	44 (55 %); (44; 66)	61 (61 %); (51; 71)
Stabile Krankheit (Stable disease), n (%)	17 (21 %)	15 (15 %)
Ansprechdauer bei allen Respondern (Monate)^c		
Median (95 % CI)	15,9 (7,8; 20,3)	14,5 (9,5; 16,6)
Spanne	0,0 ⁺ -21,0 ⁺	(0,0 ⁺ ; 16,8 ⁺)
Ansprechdauer bei CR (Monate)		
Median (95 % CI)	20,3 (3,8; NE)	14,5 (8,2; NE)
Spanne	1,6 ⁺ -21,0 ⁺	(0,0 ⁺ ; 16,5 ⁺)
Ansprechdauer bei PR (Monate)		
Median (95 % CI)	10,6 (6,8; 18,0)	13,2 (9,4; 16,6)
Spanne	0,0 ⁺ -20,7 ⁺	(0,0 ⁺ ; 16,8 ⁺)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8; 8,6)
Mediane Nachbeobachtungsdauer		
Monate (Spanne)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4; 20,4)
Progressionsfreies Überleben		
Spanne (95 % CI) nach 12 Monaten	51 (38; 62)	49 (37; 60)
Spanne (95 % CI) nach 18 Monaten	47 (35; 59)	–
Gesamtüberleben		
Median	Nicht erreicht	Nicht erreicht
Spanne (95 % CI) nach 12 Monaten	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Spanne (95 % CI) nach 18 Monaten	91 (82; 96)	–

^{“+” kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.}

^a Die Nachbeobachtung dauerte zum Zeitpunkt der Dateneinreichung noch an.

^b Patienten der Kohorte C (n = 33), die Brentuximab Vedotin ausschließlich vor der ASCT erhalten haben, hatten ein ORR von 70 % (95 % CI: 51; 84), ein CR von 15 % (95 % CI: 5; 32), ein PR von 55 % (95 % CI: 36; 72). Die mediane Ansprechdauer betrug 13,2 Monate (95 % CI: 8,2; NE)

^c Festgelegt für Patienten mit CR oder PR

NE = nicht-abschätzbar (non-estimable)

B-Symptomatik als Ausgangsmerkmal zeigte sich bei 22 % (53/243) der Patienten in Studie CA209205. Die Behandlung mit Nivolumab zeigte ein schnelles Abklingen der B-Symptomatik bei 88,7 % (47/53) der Patienten mit einer medianen Dauer von 1,9 Monaten bis zum Abklingen.

In einer Post-hoc-Analyse der 80 Patienten der Kohorte B der Studie CA209205 haben 37 Patienten nicht auf die vorherige Brentuximab Vedotin Behandlung angesprochen. Die Behandlung dieser

37 Patienten mit Nivolumab resultierte in einer objektiven Ansprechraten (ORR) von 59,5 % (22/37). Für die 22 Patienten, die ein Ansprechen auf Nivolumab zeigten, jedoch nicht auf eine vorherige Brentuximab Vedotin Behandlung angesprochen haben, beträgt die mediane Ansprechdauer 18,0 Monate (6,6; NE).

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie zur Behandlung des metastasierten oder rezidivierten SCCHN wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209141) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) mit histologisch bestätigtem rezidivierendem oder metastasiertem SCCHN (Mundhöhle, Rachenraum, Kehlkopf) des Stadiums III/IV und nicht zugänglich für eine lokale kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie) eingeschlossen, bei denen es während oder innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt einer platinbasierten Therapie zu einer Progression kam, und die einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 hatten. Die platinbasierte Vortherapie wurde in der adjuvanten, neo-adjuvanten, primären, rezidivierten oder metastasierten Situation gegeben. Der Einschluss von Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Status oder ihrem humanen Papilloma-Virus (HPV)-Status. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, mit Erkrankungen, die eine immunsuppressive Therapie erforderten, mit rezidivierten oder metastasierten Karzinomen des Nasopharynx, mit plattenepithelialen Karzinomen mit unbekanntem Primarius, mit Karzinomen der Speicheldrüse oder mit Karzinomen nicht-plattenepithelialer Histologie (z.B. Schleimhautmelanomen) oder aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sich die neurologische Symptomatik mindestens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie auf den Ausgangsbefund zurückgebildet hatte und die Patienten entweder keine Corticosteroide erhielten oder eine stabile oder abnehmende Dosierung von < 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag.

Insgesamt wurden 361 Patienten entweder auf Nivolumab 3 mg/kg, intravenös verabreicht alle 2 Wochen über 60 Minuten ($n = 240$), oder auf eine Behandlung nach Wahl des Prüfarztes randomisiert. Die Behandlung nach Wahl des Prüfarztes war entweder Cetuximab ($n = 15$) mit einer Anfangsdosis von 400 mg/m² gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 250 mg/m² oder Methotrexat ($n = 52$) in einer wöchentlichen Dosierung von 40 bis 60 mg/m² oder Docetaxel ($n = 54$) in einer wöchentlichen Dosierung von 30 bis 40 mg/m². Die Randomisierung wurde nach Vorbehandlung mit Cetuximab stratifiziert. Die Behandlung wurde fortgeführt solange ein klinischer Nutzen beobachtet werden konnte oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden gemäß RECIST, Version 1.1, 9 Wochen nach Randomisierung und anschließend alle 6 Wochen durchgeführt. Eine Behandlung über die anfänglich vom Prüfarzt gemäß Definition nach RECIST, Version 1.1, festgestellten Progression hinaus war für Patienten, die Nivolumab erhielten, erlaubt, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen von der Behandlung hatte und die Therapie vertragen wurde. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war das Gesamtüberleben. Wichtige sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit waren vom Prüfarzt beurteiltes progressionsfreies Überleben und Ansprechraten. Zusätzliche vorspezifizierte Untergruppen-Analysen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit nach Tumor-PD-L1-Expression bei den vordefinierten Grenzwerten von 1 %, 5 % und 10 % zu untersuchen.

Tumorgewebeproben wurden systematisch vor Randomisierung gesammelt, um im Voraus geplante Wirksamkeitsanalysen nach Tumor-PD-L1-Expression durchzuführen. Die Tumor-PD-L1-Expression wurde mithilfe des PD-L1-IHC-28-8-pharmDx-Tests bestimmt.

Die Ausgangsmerkmale der beiden Gruppen waren im Allgemeinen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne: 28-83), wobei 31 % \geq 65 Jahre und 5 % \geq 75 Jahre waren; 83 % waren Männer und 83 % waren weiß. Der Ausgangs-ECOG-Performance-Status war 0 (20 %) oder 1 (78 %), 77 % waren früher oder derzeit Raucher, 90 % hatten eine Stadium-IV-Erkrankung, 66 % hatten zwei oder mehr Läsionen; 45 % hatten eine, 34 % hatten 2 und 20 % hatten 3 oder mehr Vortherapien erhalten; 25 % waren HPV-16-positiv.

Mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 11,4 Monaten zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten, die auf Nivolumab randomisiert waren, im Vergleich zu Patienten, die auf Therapie nach Wahl des Prüfarztes randomisiert waren. Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben sind in Abbildung 12 dargestellt. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209141)

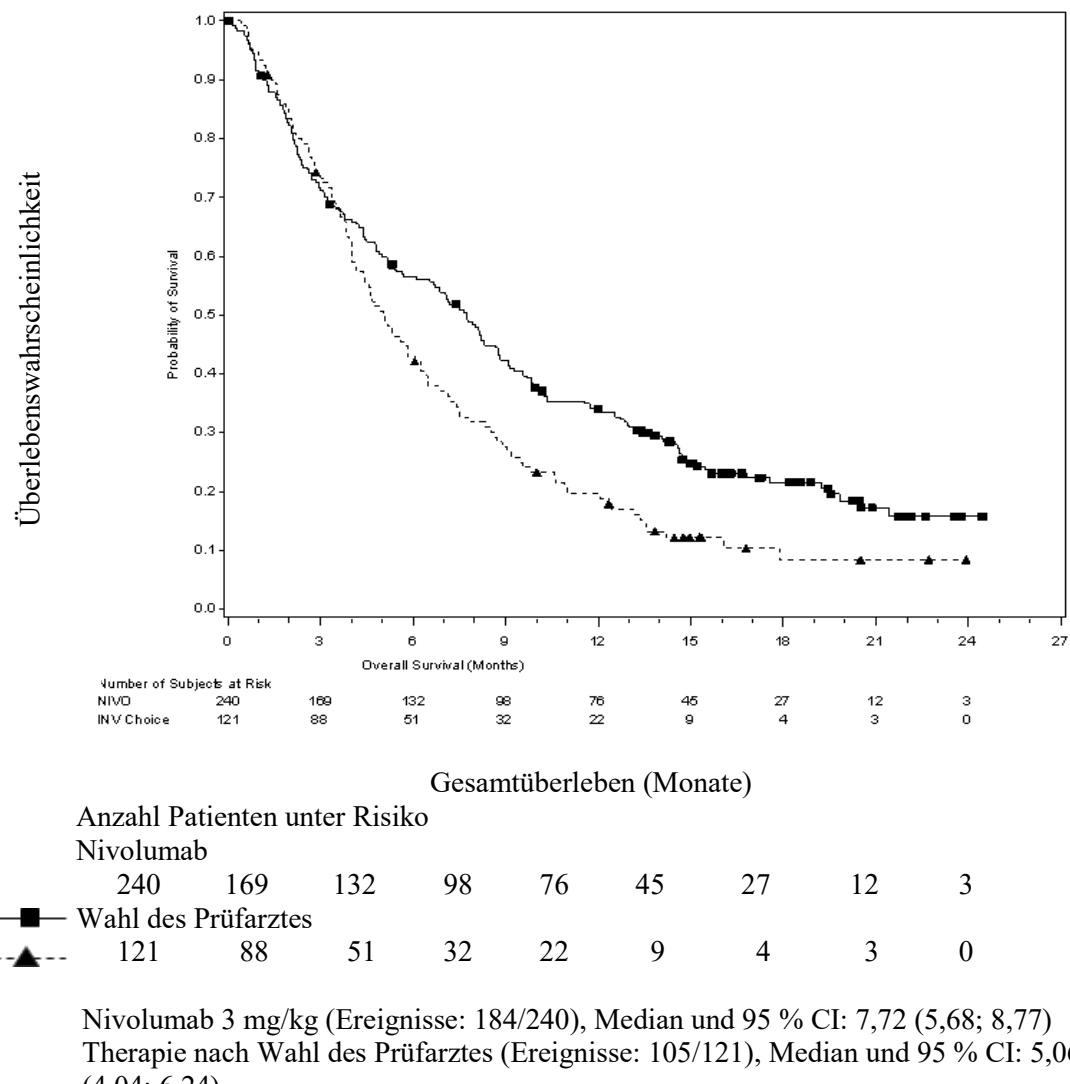


Tabelle 23: Wirksamkeitsergebnisse (CA209141)

	Nivolumab (n = 240)	Wahl des Prüfarztes (n = 121)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Hazard Ratio ^a (95 % CI)	0,71 (0,55; 0,90)	
p-Wert ^b	0,0048	
Median (95 % CI) (Monate)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Rate (95 % CI) nach 6 Monaten	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Rate (95 % CI) nach 18 Monaten	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Hazard Ratio	0,87	
95 % CI	(0,69; 1,11)	
p-Wert	0,2597	
Median (95 % CI) (Monate)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Rate (95 % CI) nach 6 Monaten	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Bestätigtes objektives Ansprechen^c		
(95 % CI)	32 (13,3 %) (9,3; 18,3)	7 (5,8 %) (2,4; 11,6)
Odds Ratio (95 % CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen		
Monate (Spanne)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediane Ansprechdauer		
Monate (Spanne)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Von einem stratifizierten Modell für proportionale Hazards berechnet.

^b Der p-Wert stammt von einem nach vorheriger Cetuximab Behandlung stratifizierten Log-Rank-Test, die korrespondierende O'Brien-Fleming-Signifikanzgrenze liegt bei 0,0227.

^c In der Nivolumab Gruppe waren zwei Patienten mit vollständigem Ansprechen und sieben mit teilweisem Ansprechen, die eine PD-L1-Tumorexpression von <1 % hatten.

Eine quantifizierbare Tumor-PD-L1-Expression wurde bei 67 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe und bei 82 % der Patienten in der Gruppe Therapie nach Wahl des Prüfarztes gemessen. Der Grad der Tumor-PD-L1-Expression war zwischen den beiden Behandlungsarmen (Nivolumab vs. Therapie nach Wahl des Prüfarztes) in allen vordefinierten Tumor-PD-L1-Expressionsgraden von ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %), oder ≥ 10 % (27 % vs. 34 %) ausgeglichen.

In der Nivolumab-Gruppe zeigten Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression bei allen vordefinierten Expressionsgraden eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des Überlebens verglichen mit der Gruppe Therapie nach Wahl des Prüfarztes. Das Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens war konsistent für die Tumor-PD-L1-Expressionsgrade ≥ 1 %, ≥ 5 % oder ≥ 10 % (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumor-PD-L1-Expression (CA209141)

PD-L1 Expression	Nivolumab	Wahl des Prüfarztes	
Gesamtüberleben nach Tumor-PD-L1-Expression			
	Anzahl der Ereignisse (Patientenanzahl)		Unstratifiziertes Hazard Ratio (95 % CI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

In einer explorativen post-hoc-Analyse wurde die PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf Tumor-assoziierten Immunzellen (Tumor-Associated Immune Cells = TAICs) mithilfe eines nicht-validierten Tests in Bezug auf das Ausmaß des Behandlungseffektes von Nivolumab im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes untersucht. Die Analyse zeigte, dass nicht nur die PD-L1-Expression auf Tumorzellen, sondern auch die auf TAICs mit einem Nutzen der Nivolumab-Therapie im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes verbunden war (siehe Tabelle 25). Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Subgruppen und des explorativen Charakters der Analyse können keine definitiven Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

Tabelle 25: Wirksamkeit anhand der Tumorzell- und TAIC- PD-L1-Expression (CA209141)

	Medianes Gesamtüberleben ^a (Monate)		Medianes progressionsfreies Überleben ^a (Monate)		Ansprechrate (%)	
	Nivolumab	Therapie nach Wahl des Prüfarztes	HR ^b (95 % CI)		Nivolumab	Therapie nach Wahl des Prüfarztes
			HR ^b (95 % CI)	(95 % CI)		
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC hoch^d (61 Nivolumab, 47 Therapie nach Wahl des Prüfarztes)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC selten^d (27 Nivolumab, 14 Therapie nach Wahl des Prüfarztes)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC hoch^d (43 Nivolumab, 25 Therapie nach Wahl des Prüfarztes)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC selten^d (27 Nivolumab, 10 Therapie nach Wahl des Prüfarztes)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

^a Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

^b Die Hazard Ratio wurde für jede Subgruppe anhand eines proportionalen Cox-Hazard-Modells abgeleitet, mit der Behandlung als einzige Kovariate.

^c Das Konfidenzintervall für ORR wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

- d PD-L1+ TAIC wurden im Tumormikromilieu qualitativ untersucht und von Pathologen als "zahlreich", "mittel" und "selten" eingestuft. Die Gruppen "zahlreich" und "mittel" wurden zusammengefasst und bilden die Gruppe "hoch".

Patienten, bei denen, nach Beurteilung des Prüfarztes, die primäre Lokalisation des Tumors im Bereich des Oropharynx lag, wurden auf HPV untersucht (bestimmt über p16-Immunhistochemie [IHC]). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde unabhängig vom HPV Status beobachtet (HPV-positiv: HR = 0,63; 95 % CI: 0,38, 1,04, HPV-negativ: HR = 0,64; 95 % CI: 0,40; 1,03 und HPV-unbekannt: HR = 0,78; 95 % CI: 0,55, 1,10).

Die Patienten-bezogenen Endpunkte (Patient-reported Outcomes [PROs]) wurden mithilfe des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 und des 3-stufigen EQ-5D beurteilt. Mit Nivolumab behandelte Patienten zeigten über einen Zeitraum von 15 Wochen stabile PROs, während Patienten, die mit einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden, deutliche Verschlechterungen in Bezug auf Funktionen (z.B. physische, soziale, Rollen-Funktion) und Gesundheitsstatus zeigten sowie eine erhöhte Symptomatik (z.B. Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Schmerz, sensorische Probleme, soziale Kontaktprobleme) aufwiesen. Die PRO-Daten sollten im Kontext des offenen Studiendesigns gesehen und deswegen mit Vorsicht bewertet werden.

Urothelkarzinom

Offene Phase 2 Studie (CA209275)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom wurde in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie untersucht (CA209275).

In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen, die einen Progress während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierter Erkrankung oder eine Progression innerhalb von 12 Monaten nach einer neoadjuvanten oder adjunktiven Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie hatten. Die Patienten wiesen einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 auf und wurden unabhängig vom Tumor-PD-L1-Status eingeschlossen. Patienten mit aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, mit aktiver Autoimmunerkrankung oder mit Erkrankungen, die eine immunsuppressive Therapie erforderten, waren von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Lebermetastasen, die mehr als 2 vorausgehende Chemotherapien erhalten hatten, waren ausgeschlossen.

Insgesamt waren 270 Patienten, die Nivolumab 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten alle 2 Wochen erhielten, für die Beurteilung der Wirksamkeit mit einer minimalen Beobachtungszeit von 8,3 Monaten verfügbar. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wurde oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Die erste Beurteilung des Tumors wurde 8 Wochen nach Beginn der Behandlung und danach alle 8 Wochen für bis zu 48 Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen bis zum Progress der Erkrankung oder der Beendigung der Therapie, je nachdem, was später erfolgte. Die Beurteilung des Tumors wurde bei Patienten, die die Therapie nicht aufgrund einer Progression beendet hatten, nach Beendigung der Therapie fortgeführt. Eine Behandlung über die anfänglich vom Prüfarzt gemäß Definition nach RECIST, Version 1.1, festgestellte Progression hinaus war erlaubt, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen von der Behandlung hatte, keine schnell fortschreitende Progression hatte und die Therapie vertrug. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die objektive Ansprechraten (ORR), bestimmt von einem unabhängigen zentralen Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR). Weitere Wirksamkeitsparameter waren die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Das mediane Alter war 66 Jahre (Spanne: 38 bis 90), wobei 55 % \geq 65 Jahre und 14 % \geq 75 Jahre alt waren. Die Mehrheit der Patienten war weiß (86 %) und männlich (78 %). Der ECOG Performance Status war zu Beginn 0 (54 %) oder 1 (46 %).

Tabelle 26: Wirksamkeitsergebnisse (CA209275)^a

		Nivolumab (n = 270)
Bestätigtes Ansprechen (95 % CI)		54 (20,0 %) (15,4; 25,3)
Vollständiges Ansprechen (Complete response=CR)		8 (3,0 %)
Teilweises Ansprechen (Partial response=PR)		46 (17,0 %)
Stabile Erkrankung (Stable disease=SD)		60 (22,2 %)
Mediane Dauer des Ansprechens^b Monate (Spanne)		10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen Monate (Spanne)		1,9 (1,6; 7,2)
Progressionsfreies Überleben		
Ereignisse (%)		216 (80 %)
Median (95 % CI) (Monate)		2,0 (1,9; 2,6)
Rate (95 % CI) nach 6 Monaten		26,1 (20,9; 31,5)
Gesamtüberleben^c		
Ereignisse (%)		154 (57 %)
Median (95 % CI) (Monate)		8,6 (6,05; 11,27)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten		41,0 (34,8; 47,1)
Tumor-PD-L1 Expressionslevel		
	< 1 %	≥ 1 %
Bestätigtes Ansprechen (95 % CI)		
	16 % (10,3; 22,7) n = 146	25 % (17,7; 33,6) n = 124
Mediane Dauer des Ansprechens Monate (Spanne)		10,4 (3,7; 12,0 ⁺)
		Nicht erreicht (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Progressionsfreies Überleben		
Median (95 % CI) Monate	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Rate (95 % CI) nach 6 Monaten	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Gesamtüberleben		
Median (95 % CI) Monate	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Rate (95 % CI) nach 12 Monaten	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

^a“+” stellt eine zensierte Beobachtung dar

^a mediane Nachbeobachtung von 11,5 Monaten.

^b Daten instabil wegen begrenzter Dauer des Ansprechens.

^c beinhaltete 4 Todesfälle in Zusammenhang mit der Therapie: 1 Pneumonitis, 1 akuter Atemstillstand, 1 Atemstillstand und 1 Herzversagen.

NE: nicht abschätzbar (non-estimable)

Ergebnisse einer explorativen post-hoc-Analyse zeigen, dass bei Patienten mit einer niedrigen (z.B. <1 %) oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression andere Patienten-Charakteristika (z.B. Lebermetastasen, viszerale Metastasen, anfängliches Hämoglobin <10g/dl und ECOG-Performance-Status = 1) das klinische Ergebnis beeinflussen können.

Offene Phase-1/2-Studie (CA209032)

CA209032 war eine offene Phase-1/2-Multi-Kohorten-Studie mit einer Kohorte von 78 Patienten mit Urothelkarzinom, die, nach ähnlichen Einschlusskriterien wie in der Studie CA209275 mit Nivolumab-Monotherapie 3 mg/kg behandelt wurden (18 Patienten wechselten entsprechend des Prüfplans zu einer Therapie mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg über). Nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten betrug die vom Prüfarzt festgestellte ORR 24,4 % (95 % CI: 15,3; 35,4). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (Spanne: 4,4-16,6⁺ Monate). Das mediane OS betrug 9,7 Monate (95 % CI: 7,26; 16,16) und die geschätzten OS-Raten waren 69,2 % (CI: 57,7; 78,2) nach 6 Monaten und 45,6 % (CI: 34,2; 56,3) nach 12 Monaten.

Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (<65 Jahre) berichtet. Die Daten von Patienten mit SCCHN und adjuvanter Behandlung des Melanoms ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu. Die Daten von cHL-Patienten ab 65 Jahren sind begrenzt, so dass keine Schlussfolgerungen für diese Population gemacht werden können.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nivolumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von soliden malignen Tumoren, malignen Neoplasien des lymphatischen Gewebes und malignen Neoplasien des zentralen Nervensystems gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nivolumab-Monotherapie

Die Pharmakokinetik (PK) von Nivolumab ist im Dosisbereich von 0,1 bis 10 mg/kg linear. Bei einer Populations-PK-Analyse betrug die mittlere geometrische Clearance (CL) 7,9 ml/h, die terminale Halbwertszeit 25,0 Tage und die durchschnittliche Exposition im Steady-State von Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen 86,6 µg/ml.

Die Clearance (CL) von Nivolumab bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) war circa 32 % niedriger als bei NSCLC. Die anfängliche Clearance von Nivolumab war bei Patienten mit adjuvanter Melanombehandlung circa 40 % geringer und die Steady-State-CL circa 20 % niedriger als bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Mit den verfügbaren Sicherheitsdaten waren diese CL-Abweichungen klinisch nicht bedeutsam.

Der Stoffwechselweg von Nivolumab wurde nicht charakterisiert. Es ist zu erwarten, dass Nivolumab über katabole Stoffwechselwege auf gleiche Weise wie endogene IgG in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wird.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Wenn Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg verabreicht wurde, stieg die CL von Nivolumab um 29 % und die von Ipilimumab um 9 % an. Wenn Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg verabreicht wurde, stieg die CL von Nivolumab um 1 % an und sank bei Ipilimumab um 1,5 %, was als nicht klinisch relevant betrachtet wurde.

Die CL von Nivolumab stieg bei der Gabe in Kombination mit Ipilimumab um 20 % an, wenn anti-Nivolumab-Antikörper präsent waren. Die CL von Ipilimumab stieg um 5,7 % an, wenn anti-Ipilimumab Antikörper präsent waren. Diese Veränderungen wurden als nicht klinisch relevant erachtet.

Spezielle Patientenpopulationen

Eine Populations-PK-Analyse ergab keine Hinweise auf eine Beeinflussung der CL von Nivolumab durch Alter, Geschlecht, Rasse, Art des soliden Tumors, Tumorgröße und eingeschränkte Leberfunktion. Obwohl der ECOG-Status, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu Studienbeginn, Albumin, Körpermassen und leicht eingeschränkte Leberfunktion eine Auswirkung auf die Nivolumab-CL hatte, war diese klinisch nicht relevant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die CL von Nivolumab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter ($\text{GFR} < 90 \text{ und } \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; n=379), mäßiger ($\text{GFR} < 60 \text{ und } \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; n=179) oder schwerer ($\text{GFR} < 30 \text{ und } \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; n=2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; n=342) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der CL von Nivolumab zwischen Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter und Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Die Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind zu begrenzt, als dass sich daraus Schlüsse für diese Population ableiten lassen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die CL von Nivolumab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin $1,0 \times$ bis $1,5 \times$ ULN oder $\text{AST} > \text{ULN}$ gemäß der Definition der Kriterien des National Cancer Institute zur Leberfunktionsstörung; n=92) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und $\text{AST} \leq \text{ULN}$; n=804) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der CL von Nivolumab zwischen Patienten mit leicht eingeschränkter und Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt. Nivolumab wurde bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ bis $3 \times$ ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN und beliebige AST) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Mausmodellen zur Schwangerschaft wurde gezeigt, dass durch eine Blockade des PD-L1-Signals die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und die Abortrate steigt. Die Wirkungen von Nivolumab auf die prä- und postnatale Entwicklung wurden in einer Studie an Affen untersucht, die Nivolumab nach Einsetzen der Organogenese im ersten Trimester bis zur Geburt zweimal wöchentlich mit Expositionen des 8- oder 35-Fachen derjenigen erhielten, die mit der klinischen Dosierung von 3 mg/kg Nivolumab beobachtet werden (AUC). Mit Beginn des dritten Trimesters traten dosisabhängig eine höhere Abortrate und eine höhere Jungensterblichkeit auf.

Die anderen Nachkommen der mit Nivolumab behandelten Weibchen überlebten bis zur geplanten Termination ohne mit der Behandlung in Zusammenhang stehende klinische Symptome, Abweichungen von der normalen Entwicklung, Auswirkung auf das Organgewicht oder makro- oder mikroskopische pathologische Veränderungen. Die Ergebnisse für Wachstumsindizes sowie teratogene, immunologische und klinisch-pathologische Parameter sowie neurologisch bedingtes Verhalten waren im gesamten postnatalen Zeitraum von 6 Monaten mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte eine Exposition des Fötus mit Nivolumab jedoch das Risiko für die Entwicklung einer immunvermittelten Erkrankung erhöhen oder die normale Immunantwort verändern und bei PD-1-Knockout-Mäusen sind immunvermittelte Erkrankungen berichtet worden.

Fertilitätsstudien wurden für Nivolumab nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.
Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen OPDIVO-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 8 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 8-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25°C und bei Raumbeleuchtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

24 ml Konzentrat in einer 25 ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

Nivolumab-Monotherapie

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht jedoch in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
 - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)

für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.

- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juni 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

04/2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.