▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml des Konzentrats enthält 10 mg Nivolumab.
Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab.
Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

Nierenzellkarzinom (RCC)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie 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 3 mg/kg Körpergewicht Nivolumab, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird. Dabei werden die ersten 4 Dosen kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab, das über einen Zeitraum von 90 Minuten intravenös verabreicht wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird.
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.
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 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Immunvermittelte Ne-	*Schweregrad*	*Behandlungsmodifikation*

benwirkung	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
	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3	
Immunvermittelte Kolitis	- OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö 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
	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
	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[a] fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelter Hautausschlag	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Andere Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten) Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Dosis(en) aufschieben 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] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

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 Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Dosierung 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 Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Die Daten von Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

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 × bis 3 × die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin >3 × ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score ≥ 2 waren von den klinischen Studien zum ***nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom*** ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten 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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

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 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

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 Nebenwirkungen und 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 Deydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden.
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 Corticosteroidanwendung 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.

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).

Anwendung von Nivolumab bei NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie

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 aggressiver Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

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 Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.
Bei Diarrhö 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 Diarrhö 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 wer-

den. 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 Diarrhö 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 Diarrhö 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, Hypophysitis, 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 Müdigkeit, 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.

Immunvermittelter Hautausschlag

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 wurde eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung von Nivolumab empfohlen.
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 behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz und myasthenes Syndrom.
In klinischen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden bei weniger als 1% der Patienten zusätzlich folgende klinisch signifikante, immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis.
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.

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

Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥2, aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den 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). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens 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. 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).

Nicht-kleinzelliges 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 klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnmetastasen oder Gehirnmetastasen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (siehe Anschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

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 Antikör-

per, 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

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im zusammengefassten Datensatz zu Nivolumab 3 mg/kg als Monotherapie über die genannten Tumorarten (CA209066, CA209037, CA209067 (Monotherapie-Gruppe), CA209017, CA209057, CA209063 und CA209025), waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥10%) Müdigkeit (34%), Hautausschlag (19%), Pruritus (14%), Diarrhö (13%), Übelkeit (13%) und verminderter Appetit (10%). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Melanom (CA209067 (Kombinationsgruppe), CA209069 und CA209004-Kohorte 8) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 10%) Hautausschlag (51%), Müdigkeit (43%), Diarrhöe (42%), Pruritus (35%), Übelkeit (25%), Pyrexie (19%), verminderter Appetit (15%), Hypothyreose (15%), Erbrechen (14%), Kolitis (14%), Bauchschmerzen (13%), Arthralgie (11%) und Kopfschmerzen (11%). Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Unter den Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Studie CA209067 behandelt wurden, trat bei 151/313 (48%) eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 erstmalig während der ersten Kombinationsphase auf. Unter 147 Patienten in dieser Gruppe, die die Behandlung in der Einzelsubstanzphase fortsetzten, trat bei 37 (25%) mindestens eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 währende der Einzelsubstanzphase auf.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus dem zusammengefassten Datensatz für die mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten (n=1728) und für die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten (n=448) stammen. Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schweregrade aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen in klinischen Studien

	Nivolumab-Monotherapie	***Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Häufig	Infektionen der oberen Atemwege	Pneumonie[a], Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich	Pneumonie[a], Bronchitis	Bronchitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Selten	Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi- Lymphadenitis)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Häufig		Eosinophilie
Selten	Eosinophilie	
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion[b], Hypersensibilität	Infusionsbedingte Reaktion[b], Hypersensibilität
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion[b]	Sarkoidose
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig		Hypothyreose
Häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperglykämie[b]	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Thy-

		roiditis, Hyperglykämie[b]
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, diabetische Ketoazidose	Diabetische Ketoazidose, Diabetes mellitus
Selten	Diabetes mellitus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Häufig		Dehydrierung
Gelegentlich	Dehydrierung, metabolische Azidose	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig		Hepatitis[b]
Gelegentlich	Hepatitis[b], Hyperbilirubinämie	
Selten	Cholestase	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig		Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Polyneuropathie	Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)
Selten	Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)	
Augenerkrankungen		
Häufig	Verschwommenes Sehen, trockene Augen	Uveitis, verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Uveitis	
Herzerkrankungen		
Häufig		Tachykardie
Gelegentlich	Tachykardie	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie)[c], Vorhofflimmern
Selten	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie)[c], Vorhofflimmern	
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypertonie	Hypertonie
Gelegentlich	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Pneumonitis[a,b], Dyspnoe, Husten	Pneumonitis[a,b], Lungenembolie[a], Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Pleuraerguss	Pleuraerguss
Selten	Lungeninfiltration	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit	Kolitis, Diarrhöe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
Häufig	Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, trockener Mund	Stomatitis, Gastritis, Obstipation, trockener Mund
Gelegentlich	Pankreatitis	Pankreatitis, Darmperforation, Duodenitis
Selten	Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag[d], Juckreiz	Hautausschlag[d], Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria
Gelegentlich	Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea, Urtikaria	Psoriasis
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse[a,e]	Toxische epidermale Nekrolyse[a,e]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig		Arthralgie
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen[f], Arthralgie	Muskel- und Skelettschmerzen[f]
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie, Arthritis	Spondyloarthropathie, Sjögren- Syndrom,

		Arthritis, Myopathie
Selten	Myopathie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig		Nierenversagen[a,b]
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis, Nierenversagen[a,b]	Tubulointerstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Müdigkeit	Müdigkeit, Pyrexie
Häufig	Pyrexie, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem)	Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen
Gelegentlich	Schmerzen, Schmerzen in der Brust	Schmerzen in der Brust
Untersuchungen[g]		
Sehr häufig	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase- Anstieg, Amylase-Anstieg, Hypokalziämie, Kreatinin-Anstieg, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase- Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin- Anstieg, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Häufig	Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Neutropenie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust	Hyperkalziämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust

[a] Todesfälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien berichtet

[b] Lebensbedrohliche Fälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden Studien berichtet.

[c] 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.

[d] Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, follikularen Ausschlag, makularen Ausschlag, morbilliformen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, papulösepithelialen Ausschlag, vesikulären Ausschlag, generalisierten Ausschlag, Dermatitis, Akne-ähnliche Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, psoriasiforme Dermatitis und Arzneimittelexanthem.

[e] Berichtet in Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes. Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Exposition innerhalb des gesamten Programms.

[f] Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, der Folgendes einschließt: Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskeletäre Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Wirbelsäulenschmerzen.

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

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 bei immunvermittelter Kolitis (16% gegenüber 0,7%), immunvermittelter Hepatitis (9% gegenüber 0,9%) sowie bei immunvermittelten Endokrinopathien (2,5% gegenüber 0,1%). Bei Patienten, die mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt wurden war der Einsatz von Hochdosis-Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison- Äquivalente) zur Behandlung von Nebenwirkungen häufiger als bei Patienten, die Nivolumab als Monotherapie erhielten, zur Behandlung von immunvermittelter Kolitis (47% gegenüber 14%) sowie von immunvermittelter Hepatitis (46% gegenüber 16%). Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis,

einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 3,2% (56/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 0,7% (12/1728) oder Grad 2 bei 1,7% (29/1728) angegeben. Fälle von Grad 3 und 4 wurden bei 0,8% (14/1728) bzw. <0,1% (1/1728) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,6 Monate (Spanne: 0,4-19,6). Bei 47 Patienten (84%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 5,3 Wochen (Spanne: 0,6-53,1^{+});

$^{+}$ kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 7,4% (33/448). Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden für 4,5% (20/448), 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 2,3 Monate (Spanne: 0,7-6,7). Bei 29 Patienten (87,9%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,3-46,9+).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarrhö oder Kolitis 13,6% (235/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 9,0% (156/1728) oder Grad 2 bei 3,0% (52/1728) angegeben. Fälle mit Grad 3 wurden bei 1,6% (27/1728) 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: 0,0-20,9). Bei 207 Patienten (89%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 2,1 Wochen (Spanne: 0,1-88,3).

Bei Patienten, die mit Nivolumab und Ipilimumab in Kombination behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarrhö oder Kolitis 45,5% (204/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 13,2% (59/448), 15,4% (69/448) bzw. 0,4% (2/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,1 Monate (Spanne: 0,0-10,4). Bei 184 Patienten (90,6%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 3,0 Wochen (Spanne: 0,1-78,7+).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 7,0% (121/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 3,9% (68/1728) oder Grad 2 bei 1,3% (22/1728) angegeben. Fälle mit Grad 3 und 4 wurden bei 1,4% (25/1728) und 0,3% (6/1728) der Patienten berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,9 Monate (Spanne: 0,0-18,7). Bei 95 Patienten (79%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 5,1 Wochen (Spanne: 0,1-82,6^{+}).

Bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 27,9% (125/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 6,3% (28/448), 15,0% (67/448) bzw. 1,8% (8/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,4 Monate (Spanne: 0,0-11,0). Bei 116 Patienten (92,8%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 5,0 Wochen (Spanne: 0,1-53,1).

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörung 3,2% (55/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 1,9% (32/1728) oder Grad 2 bei 0,8% (14/1728) angegeben. Fälle mit Grad 3 wurden bei 0,5% (8/1728) der Patienten und Fälle mit Grad 4 bei <0,1% (1/1728) 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 33 Patienten (62%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 11,1 Wochen (Spanne: 0,1-77,1^{+}).

Bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis und Nierenfunktionsstörungen 4,2% (19/448). Fälle mit dem Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 1,1% (5/448), 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: 0,5-14,7). Bei 17 Patienten (89,5%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 1,9 Wochen (Spanne: 0,4-42,6^{+}).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose, 8,6% (149/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 3,6% (62/1728) oder Grad 2 bei 4,9% (85/1728) angegeben. Eine Grad-3-Schilddrüsenerkrankung wurde bei 0,1% (2/1728) der Patienten berichtet. Hypophysitis (1 von Grad 1, 1 von Grad 2 und 3 von Grad 3), Nebenniereninsuffizienz (1 von Grad 1, 5 von Grad 2 und 4 von Grad 3), Diabetes mellitus (1 von Grad 2) und diabetische Ketoazidose (2 von Grad 3) wurden berichtet. In diesen Studien wurden keine Fälle von Grad 4 oder Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,4-14,0). Bei 74 Patienten (45%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 66,6 Wochen (0,4-96,1^{+}).

Bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, war die Häufigkeit von

Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose, 23,7% (106/448). Schilddrüsenerkrankungen mit dem Schweregrad 2 und 3 wurden bei 13,4% (60/448) bzw. 1,6% (7/448) der Patienten berichtet. Hypophysitis von Grad 2 und Grad 3 wurde bei 6,0% (27/448) bzw. 1.8% (8/448) der Patienten berichtet, Nebenniereninsuffizienz von Grad 2 und Grad 3 bei jeweils 1,1% (5/448) der Patienten sowie Nebenniereninsuffizienz von Grad 4 bei 0.2% (1/448) Patienten. Diabetes mellitus vom Schweregrad 1 und 2 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 1,5 Monate (Spanne: 0,0-10,1). Bei 59 Patienten (45%) kam es zu einer Rückbildung, welche nach 0,4 - 74,4^{+} Wochen auftrat.

Immunvermittelter Hautauschlag

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hautausschlag 28,0% (484/1728). Der mehrheitliche Schweregrad der Fälle wurde mit Grad 1 bei 21,9% (378/1728) angegeben. Fälle mit Grad 2 wurden bei 5,2% (89/1728) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 1,0% (17/1728) 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: 0,0-17,2). Bei 295 Patienten (62%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 18,1 Wochen (0,1- 113,7^{+}).

Bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hautausschlag 63,4% (284/448). Fälle mit Grad 2 wurden bei 19,2% (86/448) der Patienten und Fälle mit Grad 3 bei 7,4% (33/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle mit Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,5 Monate (Spanne: 0,0-9,7). Bei 192 Patienten (67,6%) kam es zu einer Rückbildung mit einer medianen Zeit von 10,4 Wochen (0,1- 74,0^{+}).

Infusionsreaktionen

Bei Patienten, die mit Nivolumab-Monotherapie behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsreaktionen 4,1% (71/1728), einschließlich 3 Fälle mit Grad 3 und 2 Fälle mit Grad 4.

Bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 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.

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 4,4% für Anämie (alle Grad 3), 0,4% für Thrombozytopenie, 7,7% für Lymphozytopenie, 0,5% für Neutropenie, 1,7% für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 2,7% für AST-Anstieg, 2,4% für ALT- Anstieg, 1,0% für Anstieg des Gesamtbilirubins, 0,8% für Kreatininanstieg, 2,4% für Amylase Anstieg, 8,0% für Lipase Anstieg, 5,9% für Hyponatriämie, 2,1% für Hyperkaliämie, 1,5% für Hypokaliämie, 1,3% für Hyperkalziämie, 0,8% für Hypermagnesiämie, 0,5% für Hypomagnesiämie, 0,6% für Hypokalziämie, 0,5% für Leukopenie und 0,1% für Hypernatriämie.

Der Anteil der Patienten, bei denen es unter der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab 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, 6,4% für Lymphozytopenie, 0,7% für Neutropenie, 4,1% für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 11,9% für AST-Anstieg, 14,6% für ALT-Anstieg, 0,9% für Anstieg des Gesamtbilirubins, 2,4% für Kreatininanstieg, 8,5% für Amylase-Anstieg, 18,2% für Lipase-Anstieg, 1,3% für Hypokalziämie 0,3% für jeweils Hyperkalziämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie und Hypernatriämie, 4,5% für Hypokaliämie und 9,2% für Hyponatriämie.

Immunogenität

Von den 1408 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 155 Patienten (11,0%) positiv auf das Vorliegen von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen das Medikament getestet. Bei 9 Patienten (0,6%) zeigten sich neutralisierende Antikörper.

Von den 394 Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt wurden, und deren Daten hinsichtlich des Auftretens von gegen Nivolumab gerichteten Antikörpern auswertbar waren, wurden 149 Patienten (37,8%) positiv auf das Vorliegen von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen das Medikament getestet. 18 Patienten (4,6%) zeigten neutralisierende Antikörper.

Obwohl die Clearance von Nivolumab um 25% 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 NSCLC Patienten, die 75 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 vor-

bestehender 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

Melanom

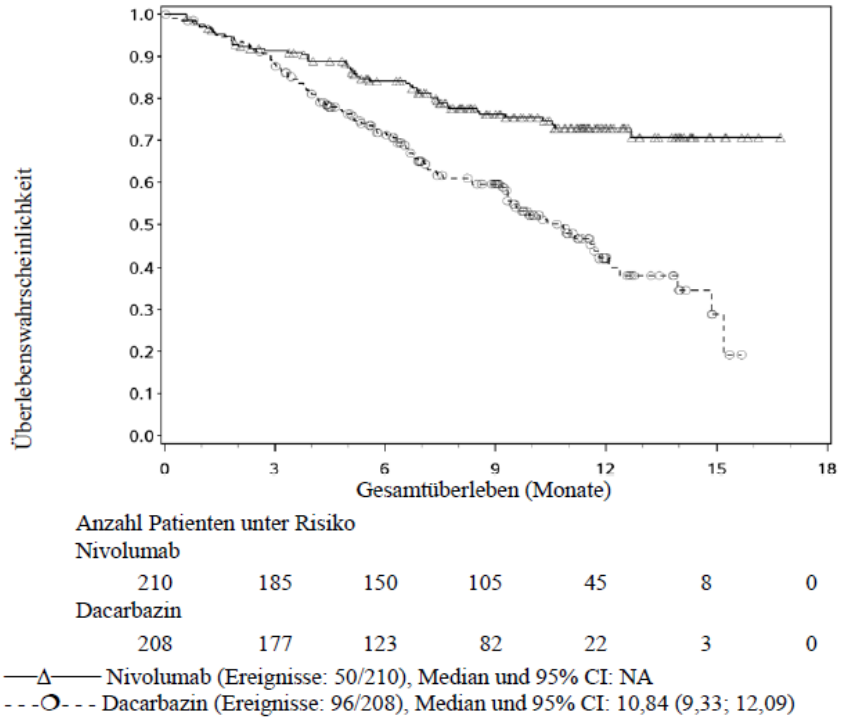
Randomisierte Phase-III-Studie vs. Dacarbazin (CA209066)

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 Prüfarztes, 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 Ansprechrate (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 (>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 Vorgeschichte 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 3 dargestellt.

Tabelle 3: 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	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Quotenverhältnis (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	68 (32,4%)		27 (13,0%)

(Partial Response = PR)			
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 oder früheren unter Ipilimumab aufgetretenen schwerwiegenden (Grad 4 nach CTCAE v4.0) Nebenwirkungen (ausgenommen zurückgebildete Übelkeit, Müdigkeit, 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/m^2 alle 3 Wochen) oder Carboplatin (AUC 6 alle 3 Wochen) und Paclitaxel (175 mg/m^2 alle 3 Wochen). Die Randomisierung wurde nach BRAF- und Tumor-PD-L1-Status und bestem Ansprechen auf zuvor erhaltenes Ipilimumab stratifiziert.

Die koprimären 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 Tumore, die positiv auf eine BRAF-Mutation getestet worden waren und 50% der Patienten hatten Tumore, 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 Vorgeschichte (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 4 dargestellt.

Tabelle 4: Bestes Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (CA209037)

	Nivolumab (n=120)	***Chemotherapie (n=47)***
Bestätigtes objektives Ansprechen (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(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)

Objektives Ansprechen auf Nivolumab (gemäß der Definition des koprimären Endpunkts) wurde bei Patienten mit oder ohne positiver BRAF-Mutation des Melanoms beobachtet. Bei den Patienten, die Nivolumab erhielten, betrug die ORR in der Untergruppe mit BRAF-Mutation (n=26) 23% (95% CI: 9,0; 43,6) und 34% (95% CI: 24,6; 44,5) bei Patienten mit einem Tumor vom BRAF- Wildtyp (n=94). Objektives Ansprechen auf Nivolumab wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten PD-L1-negative oder PD-L1-positive Tumore hatten (Tumormembranexpressionsgrenze 5% oder 10%). Die Rolle dieses Biomarkers (Tumor-PD-L1-Expression) ist nicht vollständig geklärt.

Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt der PFS-Analyse nur qualitativ auswertbar. Bei der Interims-OS- Analy-

se gab es zwischen Nivolumab und Chemotherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied.
Es ist anzumerken, dass die Analyse nicht für die potenziell verzerrenden Auswirkungen einer nachfolgenden Therapie adjustiert wurde und dass 42 (31,6%) Patienten im Chemotherapiearm nachfolgend eine Anti-PD1-Behandlung erhielten.
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 vom Prüfarzt beurteilten bestätigten ORRs bei allen behandelten Patienten waren 25,7% [95% CI: 20,6; 31,4] in der Nivolumab-Gruppe (n=268) gegenüber 10,8% [95% CI: 5,5; 18,5]) in der Chemotherapie-Gruppe (n=102), mit einer ORR-Differenz von 15,0% (95% CI: 6,0; 22,2). Die vom Prüfarzt beurteilten bestätigten ORRs bei Patienten mit positiver BRAF-Mutation (n=79) waren 19,3% [95% CI: 10,0; 31,9] gegenüber 13,6% [95% CI: 2,9; 34,9]), bzw. bei Patienten mit BRAF-Wildtyp (n=291) 27,5% [95% CI: 21,6; 34,0] gegenüber 10,0% [95% CI: 4,4; 18,8]), jeweils bei der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Chemotherapie-Gruppe.
Numerisch war das PFS in der Nivolumab-Gruppe besser als in der Chemotherapie-Gruppe in Bezug auf alle randomisierten Patienten, den Patienten mit positiver BRAF-Mutation und den Patienten mit BRAF-Wildtyp (HRs 0,74 [95% CI: 0,57; 0,97]; 0,98 [95% CI: 0,56; 1,70] bzw. 0,63 [95% CI: 0,47; 0,85]).

Offene Dosiseskalationsstudie der Phase I (MDX1106-03)

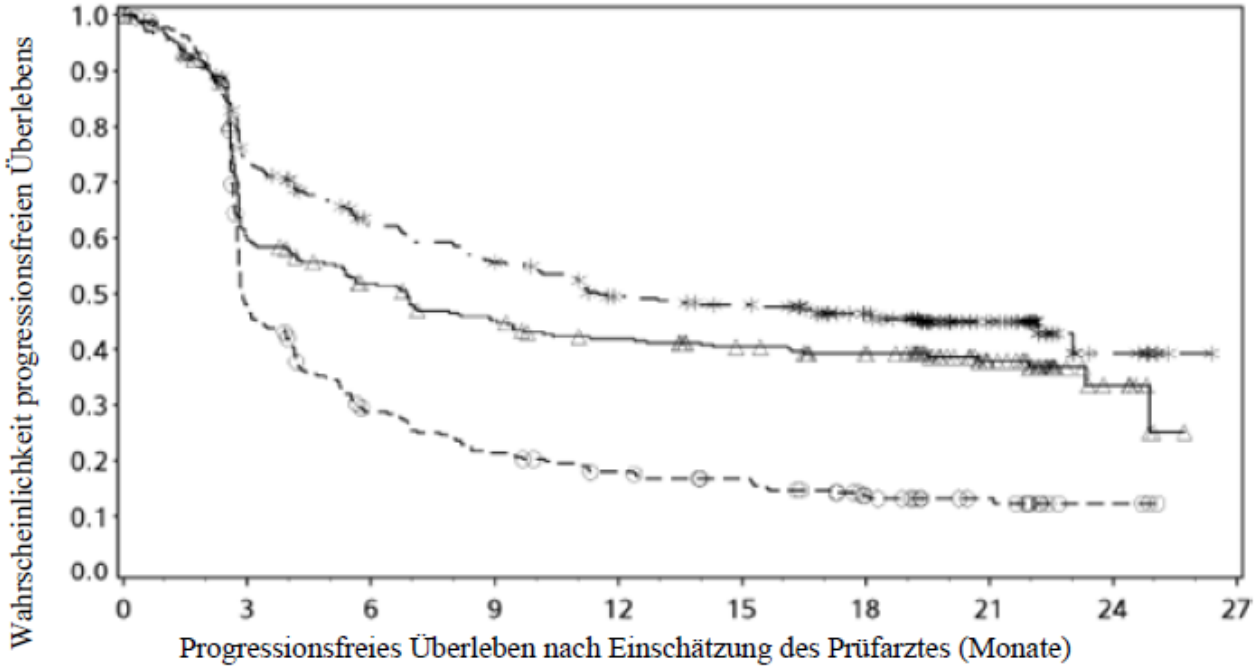
Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab wurden in einer offenen Dosiseskalationsstudie der Phase I bei verschiedenen Tumorarten (einschließlich malignes Melanom) untersucht. Von den 306 vorbehandelten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 107 ein Melanom und erhielten maximal 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; 36,7) und die berechneten OS-Raten waren 63% (95% CI: 53; 71) nach 1 Jahr, 48% (95% CI: 38; 57) nach 2 Jahren und 41% (95% CI: 31; 51) nach 3 Jahren.

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 in Kombination mit Ipilimumab oder Nivolumab vs. Ipilimumab-Monotherapie 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 wurde deskriptiv untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit bestätigtem nicht resezierbaren 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 (≥5% gegenüber ≤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 koprimären 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 ≥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 minimale Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate. Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht auswertbar. Die Ergebnisse der PFS Ergebnisse 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. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Abbildung 2 Progressionsfreies Überleben (CA209067)



Anzahl Patienten unter Risiko

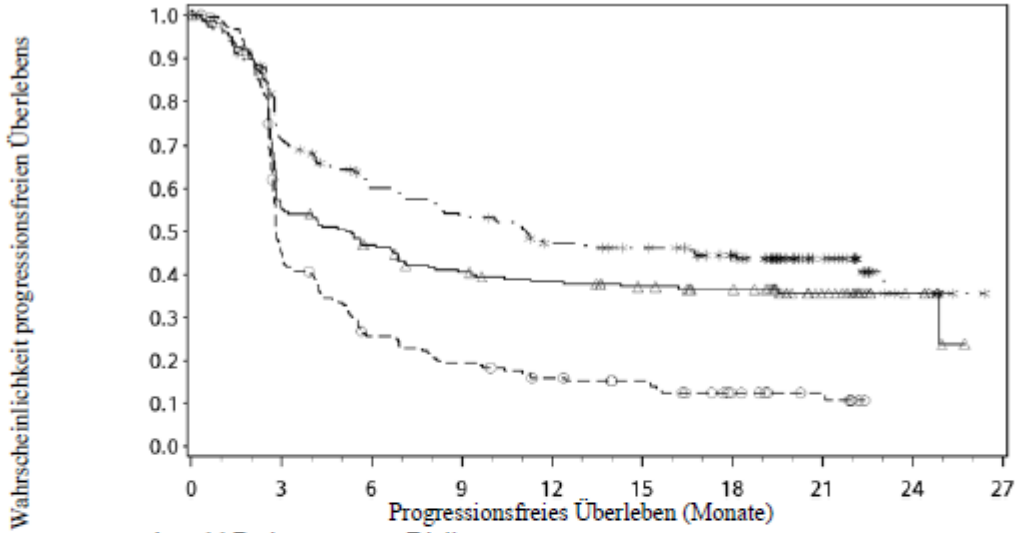
Nivolumab + Ipilimumab									
314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumab									
316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumab									
315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

- - -*- - - - 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% Cutoff (CA209067)

PD-L1-Expression < 5%

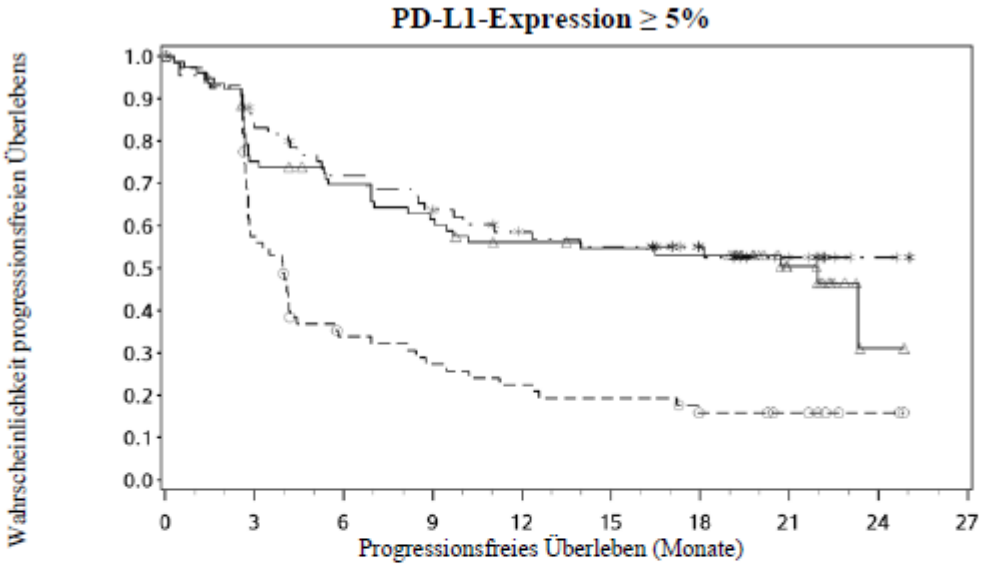


Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Ipilimumab									
210	142	113	101	86	81	69	31	5	0
Nivolumab									
208	108	89	75	69	62	55	29	7	0
Ipilimumab									
202	82	45	34	26	22	12	7	0	0

- - -*- - - Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 111/210), Median und 95% CI: 11,10 (7,98; 22,18)
——Δ—— Nivolumab (Ereignisse: 125/208), Median und 95% CI: 5,32 (2,83; 7,06)
- - -O- - - Ipilimumab (Ereignisse: 159/202), Median und 95% CI: 2,83 (2,76; 3,09)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,42 (0,33; 0,54)
Nivolumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,57 (0,45; 0,72)
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab - Hazard Ratio: 0,74 (0,58; 0,96)



Anzahl Patienten unter Risiko

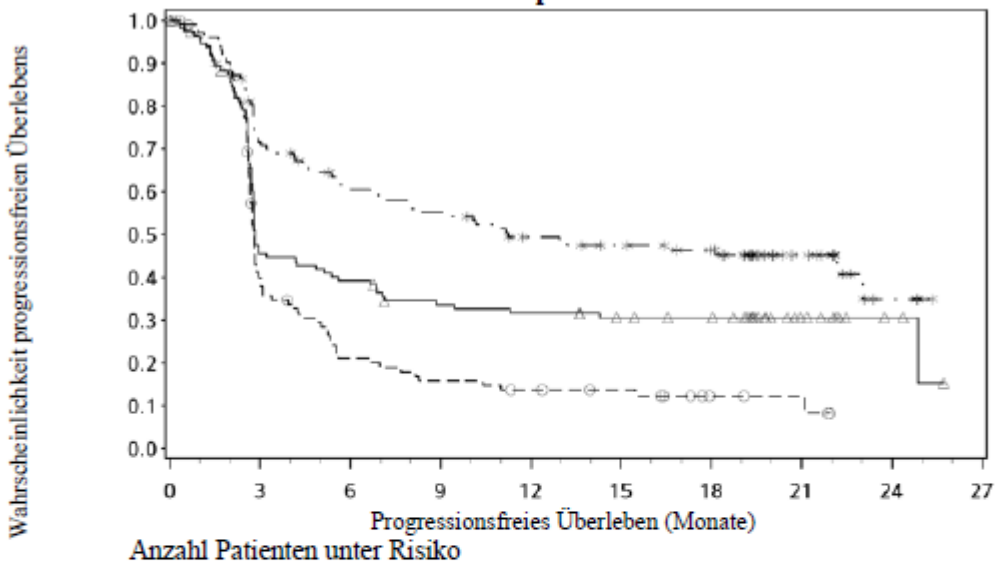
Nivolumab + Ipilimumab									
68	53	44	39	33	31	22	13	3	0
Nivolumab									
80	57	51	45	39	37	36	16	1	0
Ipilimumab									
75	40	21	17	14	12	8	6	2	0

- - -*- - - Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 29/68), Median und 95% CI: N.A. (9,72; N.A.)
—Δ— Nivolumab (Ereignisse: 38/80), Median und 95% CI: 21,95 (8,90; N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (Ereignisse: 57/75), Median und 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,35 (0,22; 0,55)
Nivolumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,41 (0,27; 0,62)
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab - Hazard Ratio: 0,87 (0,54; 1,41)

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

PD-L1-Expression < 1%

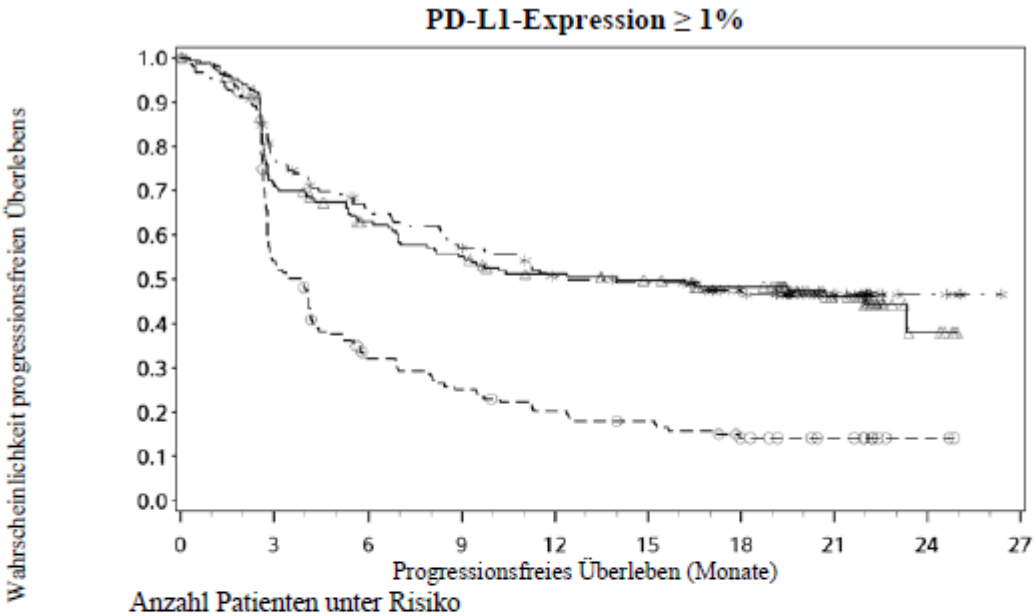


Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Ipilimumab									
123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Nivolumab									
117	50	43	35	33	29	27	11	3	0
Ipilimumab									
113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

- - -*- - - Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 63/123), Median und 95% CI: 11,24 (6,93; 23,03)
——Δ—— Nivolumab (Ereignisse: 77/117), Median und 95% CI: 2.83 (2,76; 5,13)
- - -O- - - Ipilimumab (Ereignisse: 87/113), Median und 95% CI: 2.79 (2,66; 2,96)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,39 (0,28; 0,54)
Nivolumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0.65 (0,48; 0,88)
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab - Hazard Ratio: 0,60 (0,43; 0,84)



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Ipilimumab									
155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
Nivolumab									
171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
Ipilimumab									
164	83	46	36	28	24	16	10	2	0

- - -*- - - Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 77/155), Median und 95% CI: 12,35 (8,74; N.A.)
—Δ— Nivolumab (Ereignisse: 86/171), Median und 95% CI: 14.00 (7,03; N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (Ereignisse: 129/164), Median und 95% CI: 3,91 (2,83; 4,17)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,42 (0,31; 0,55)
Nivolumab vs. Ipilimumab - Hazard Ratio: 0,44 (0,34; 0,58)
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab - Hazard Ratio: 0,94 (0,69; 1,28)

Tabelle 5: Objektives Ansprechen (CA209067)

	Nivolumab + Ipilimumab (n=314)	***Nivolumab (n=316)***	***Ipilimumab (n=315)***
Objektives Ansprechen	181 (58%)	138 (44%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,0; 63,2)	(38,1; 49,3)	(14,9; 23,8)
Quotenverhältnis (vs. Ipilimumab)	6,09	3,40	
(99,5% CI)	(3,59; 10,33)	(2,02; 5,72)	
p-Wert	p<0,0001	p<0,0001	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	38 (12%)	31 (10%)	7 (2%)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	143 (46%)	107 (34%)	53 (17%)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	41 (13%)	33 (10%)	69 (22%)
Mediane Ansprechdauer			
Monate (Spanne)	Nicht erreicht (0^+ - 24^+)	22,3 (0^+ - 23^+)	14,4 (1,4 - $22,3^+$)
ORR (95% CI) bei Tumor-PD-L1-Expressionsstatus			
<5%	55% (47,8; 61,6) n=210	41% (34,6; 48,4) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥5%	72% (59,9; 82,3)	58% (45,9; 68,5)	21% (12,7; 32,3)

	n=68	n=80	n=75
<1%	52% (42,8; 61,1) n=123	33% (24,9; 42,6) n=117	19% (11,9; 27,0) n=113
≥1%	65% (56,4; 72,0) n=155	54% (46,6; 62,0) n=171	19% (13,2; 25,7) n=164

Patienten in beiden Nivolumab-Armen zeigten einen signifikanten Nutzen bzgl. PFS und ein größeres ORR verglichen mit Ipilimumab Monotherapie. Die Resultate bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach 12 Monaten Nachbeobachtung konnten in den verschiedenen Patienten-Subgruppen beobachtet werden, so bei Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Status, BRAF-Mutationsstatus, M-Stadium, Alter, Hirnmetastasen in der Anamnese, und LDH-Ausgangsspiegel.

Bei den 128 Patienten, die die Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, war das mediane progressionsfreie Überleben 16,7 Monate (95% CI: 10,2, NA), und die Ansprechrate 69% (88/128). Von diesen 69% erreichten 15% (19/128) der Patienten ein vollständiges Ansprechen.

Patienten in beiden Nivolumab-Armen hatten ein größeres objektives Ansprechen als Patienten im Ipilimumab-Arm, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus. Das objektive Ansprechen war für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab über alle Tumor-PD-L1-Expressionsgruppen größer als für die Nivolumab-Monotherapie (siehe Tabelle 5). Die mediane Ansprechdauer bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus ≥5% wurde sowohl im Kombinations-Arm (Spanne: 0^{+}-$22{,}3^{+}$) als auch im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (Spanne: 1,4-$19{,}9^{+}$) nicht erreicht, im Nivolumab- Monotherapie-Arm betrug sie 20,8 Monate (Spanne: 2,8-20,8). Bei einer Tumor-PD-L1-Expression <5% wurde die mediane Ansprechdauer im Kombinations-Arm nicht erreicht (Spanne: 0^{+}-24^{+}), im Nivolumab-Monotherapie-Arm betrug sie 22,3 Monate (Spanne: 0^{+}-23^{+}) und 18,2 Monate (Spanne: 1,4-$19{,}8^{+}$) im Ipilimumab-Monotherapie-Arm.

Bezüglich der relevanten Endpunkte Tumoransprechen und PFS konnte kein klarer Grenzwert zur PD- L1-Expression verlässlich definiert werden. Ergebnisse von post-hoc-exploratorischen multivarianten Analysen lassen darauf schließen, dass auch andere Patienten- und Tumorcharakteristika (z.B. ECOG- Status, M-Stadium, AJCC Stadium, Geschlecht, Tumorlokalisation und LDH) zum klinischen Resultat beitragen.

Wirksamkeit bei BRAF Status: BRAF[V600]-Mutation-positive und BRAF-Wildtyp-Patienten, welche zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab randomisiert wurden, hatten ein medianes PFS von 15,5 Monaten (95% CI: 8,0; NA) bzw. 11,3 Monaten (95% CI: 8,3; 22,2) und ein ORR von 66,7% (95% CI: 56,6; 75,7; n=102) bzw. 53,3% (95% CI: 46,3; 60,2; n=212). Die Patienten, die zu Nivolumab Monotherapie randomisiert wurden, hatten ein medianes PFS von 5,6 Monaten (95% CI: 2,8; 9,3) bzw. 7,1 Monaten (95% CI: 4,9; 14,3) und ein ORR von 36,7% (95% CI: 27,2; 47,1; n=98) und 46,8% (95% CI: 40,0; 53,6; n=218).

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 Ansprechrate bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanom (77% der Patienten). Die Ansprechrate 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-Daten nach 12 und 18 Monaten betrugen 79% (95% CI: 67; 87) und 73% (95% CI: 61; 82) für die Kombination und 62% (95% CI: 44; 75) bzw. 56% (95% CI: 39; 70) für Ipilimumab-Monotherapie.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

NSCLC mit plattenepithelialer Histologie

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

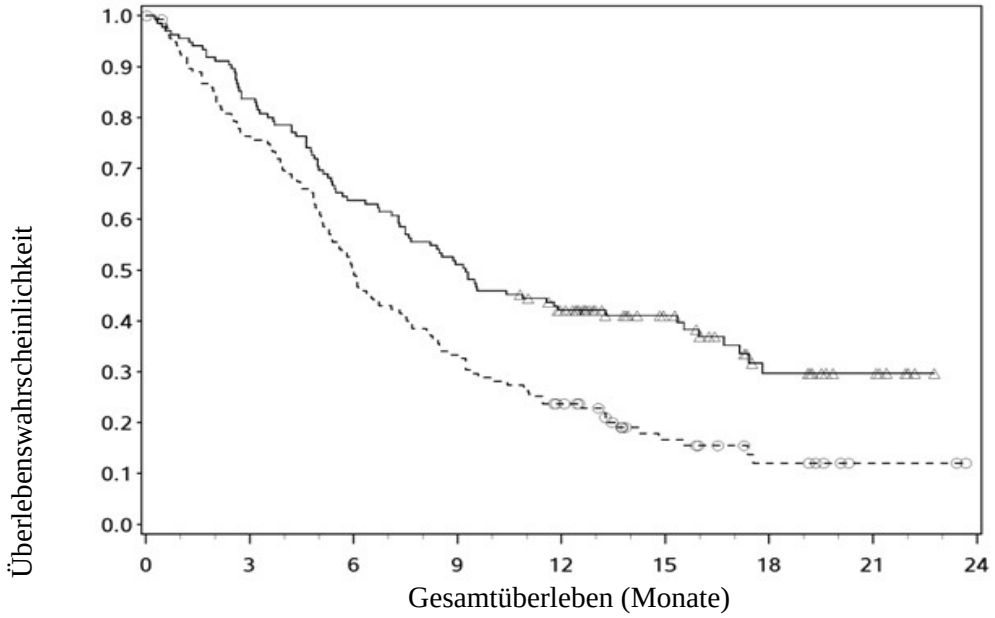
Sicherheit und Wirksamkeit von 3 mg/kg Nivolumab als Einzelsubstanz zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurden in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (CA209017) untersucht. In die Studie wurden Patienten (18 Jahre oder älter) eingeschlossen, 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 unbehandelten 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/m^2 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.

Tumorbeurteilungen 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 5 dargestellt.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (CA209017)



Anzahl Patienten unter Risiko
Nivolumab 3 mg/kg
135 113 86 69 52 31 15 7 0
Docetaxel
137 103 68 45 30 14 7 2 0
—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (Ereignisse: 86/135), Median und 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -O- - - Docetaxel (Ereignisse: 113/137), Median und 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

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 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 6 dargestellt.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse (CA209017)

	Nivolumab (n=135)		***Docetaxel (n=137)***
Gesamtüberleben			
Ereignisse	86 (63,7)		113 (82,5)
Hazard Ratio		0,59	
96,85% 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	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Quotenverhältnis (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)

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%.

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 beinhalten konnte, zu einer Progression kam. Die Patienten waren 18 Jahre oder älter und hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Eine zusätzliche TKI-Behandlungslinie 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 unbehandelten 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 Kortikosteroide 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.

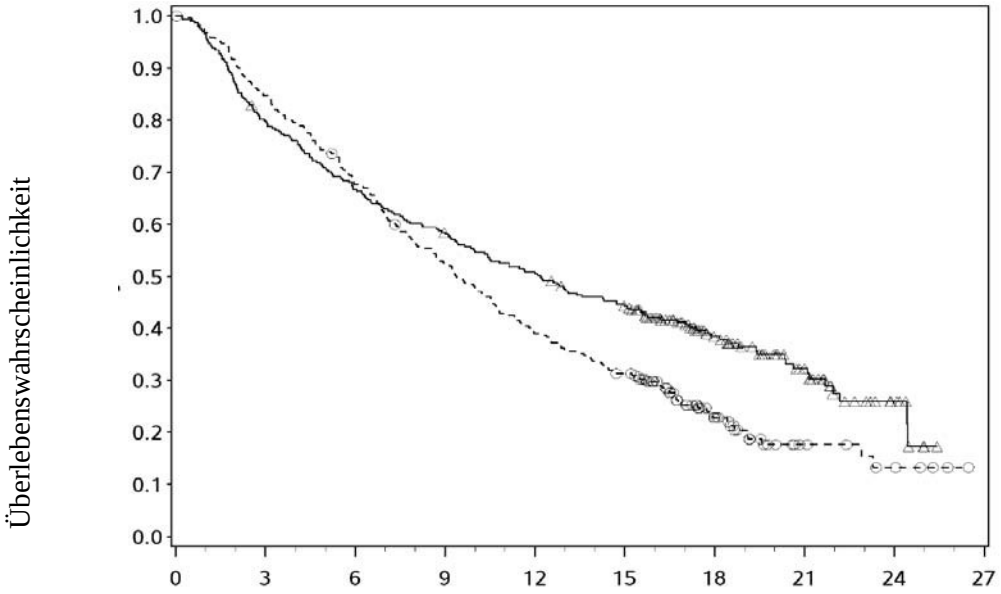
Tumorbeurteilungen wurden gemäß RECIST durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die von den Prüfärzten bewertete objektive Ansprechrate (Objective Response Rate = ORR) und das progressionsfreie Überleben (Progression-Free 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- PharmaDx-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 6 dargestellt.

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens (CA209057)



Anzahl Patienten unter Risiko Nivolumab 3 mg/kg

Gesamtüberleben (Monate)

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (Ereignisse: 190/292), Median und 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)

- - -❍- - - Docetaxel (Ereignisse: 223/290), Median und 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

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 7 dargestellt.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse (CA209057)

	Nivolumab (n = 292)		***Docetaxel (n = 290)***
Planmäßige Interimsanalyse Gesamtüberleben			
Ereignisse (%)	190 (65,1%)		223 (76,9%)
Hazard Ratio[a]		0,73	
(95,92% CI)		(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	56 (19,2%)		36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)		(8,8; 16,8)
Quotenverhältnis (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	17,15 (1,8; 22,6^{+})		5,55 (1,2^{+}; 15,2^{+})
Monate (Spanne)			
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)

[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.
"+" Kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Die Tumor-PD-L1-Expression war bei 79% der Patienten in der OPDIVO-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 OPDIVO-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 8 fasst die Ergebnisse des objektiven Ansprechens und des Gesamtüberlebens anhand der Tumor-PD-L1-Expression zusammen.

Tabelle 8: Objektive Ansprechrate (ORR) und Gesamtüberleben (OS) anhand der Tumor-PD-L1-Expression (CA209057)

PD-L1 Expression	***Nivolumab***	***Docetaxel***	
	ORR anhand der Tumor-PD-L1-Expression		***Quotenverhältnis (95% CI)***
<1%	10/108 (9,3%)	15/101 (14,9%)	0.59 (0,22; 1,48)
	95% CI: 4,5; 16,4	95% CI: 8,6; 23,3	
≥1%	38/123 (30,9%)	15/123 (12,2%)	3.22 (1,60; 6,71)
	95% CI: 22,9; 39,9	95% CI: 7,0; 19,3	
≥1% to <10%[a]	6/37 (16,2%)	5/ 44 (11,4%)	1.51 (0,35; 6,85)
	95% CI: 6,2; 32,0	95% CI: 3,8; 24,6	
≥10% to <50%[a]	5/20 (25,0%)	7/33 (21,2%)	1,24 (0,26; 5,48)
	95% CI: 8,7; 49,1	95% CI: 9,0; 38,9	
≥50%[a]	27/66 (40,9%)	3/46 (6,5%)	9,92 (2,68; 54,09)
	95% CI: 29,0; 53,7	95% CI: 1,4; 17,9	
OS anhand der Tumor-PD-L1-Expression			
	Anzahl der Ereignisse (Anzahl der Patienten)		***Unstratifiziertes Hazard Ratio (95% CI)***
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥1% to <10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥10% to <50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)

[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.

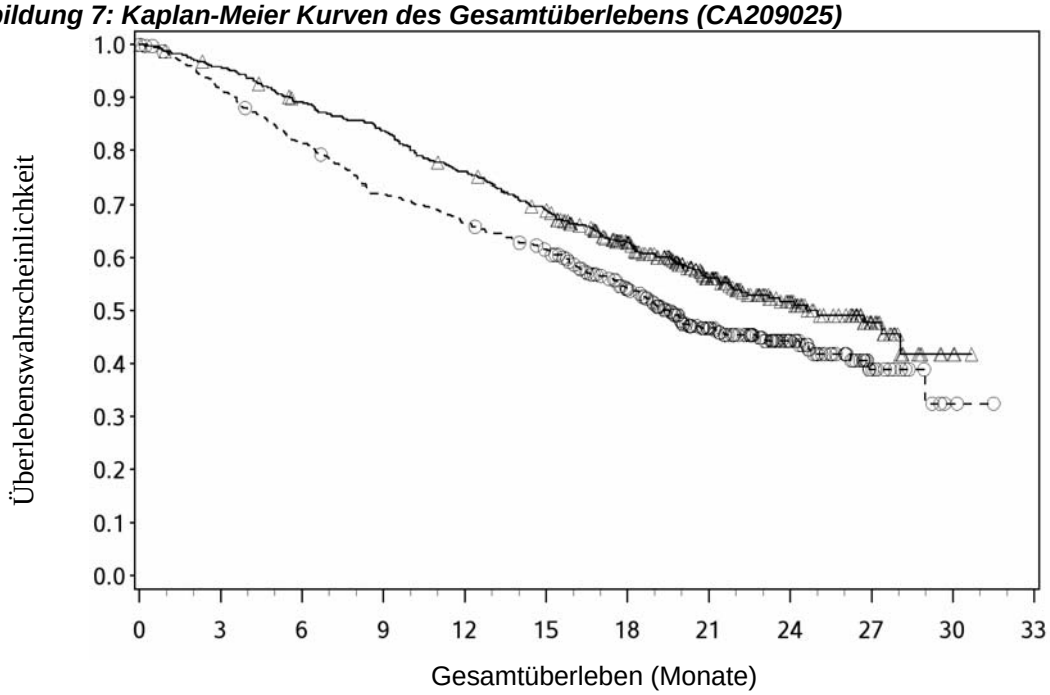
In Subgruppen-Analysen zeigte sich bei Patienten, die Nichtraucher waren oder deren Tumore EGFR aktivierende Mutationen aufwiesen, kein Überlebensvorteil im Vergleich zu Docetaxel. Aufgrund der geringen Patientenanzahl können allerdings keine definitiven Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

Nierenzellkarzinom

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 ≥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 was das Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Die sekundären Endpunkte der Wirksamkeit beinhalteten die vom Prüfer beurteilte objektive Ansprechrate (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 7 dargestellt.

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens (CA209025)



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab

410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0

Everolimus

411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—Δ——Nivolumab 3 mg/kg (Ereignisse: 183/410), Median und 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)
- - -❍- - - Everolimus 10 mg (Ereignisse: 215/411), Median und 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

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 9 und Abbildung 7). Die Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde unabhängig vom PD-L1-Expressionsgrad beobachtet.
Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: 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	103 (25.1%)		22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Quotenverhältnis (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)	
p-Wert		< 0,0001	2(0,5%)
Vollständiges Ansprechen	4(1,0%)		
(Complete Response = CR)	99(24,1%)		20 (4,9%)
Teilweises Ansprechen			
(Partial Response = PR)			
Stabile Krankheit	141 (34,4%)		227 (55,2%)
(Stable Disease = SD)			
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 zensierte Beobachtung.			

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.

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 NSCLC-Patienten ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

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 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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) 9,5 ml/h, die terminale Halbwertszeit 26,7 Tage und die durchschnittliche Exposition im Steady-State von Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen 75,3 µg/ml.
Die CL von Nivolumab stieg mit höherem Körpergewicht an. Bei einer an das Körpergewicht angepassten Dosierung wurden in einem großen Körpergewichtsbereich (34-162 kg) ungefähr einheitliche Talspiegel im Steady-State erzielt.
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.
OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab: Die mittlere geometrische Clearance (CL), Vss und die terminale Halbwertszeit von Nivolumab betrugen 9,83 ml/h, 7,62 l, beziehungsweise 24,1 Tage. Die CL von Nivolumab stieg bei der Gabe in Kombination mit Ipilimumab um 35% an, während die CL von Ipilimumab nicht beeinflusst wurde.
Die CL von Nivolumab stieg bei der Gabe in Kombination mit Ipilimumab um 25% an, wenn anti- Nivolumab-Antikörper präsent waren. Es wurde kein Effekt von anti-Ipilimumab-Antikörpern auf die CL von Ipilimumab beobachtet.
Spezielle Patientenpopulationen
Eine Populations-PK-Analyse ergab keine Hinweise auf eine Beeinflussung der CL von Nivolumab durch Alter, Geschlecht, Rasse, Tumorart, Tumorgröße und eingeschränkte Leberfunktion. Obwohl der ECOG-Status, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu Studienbeginn, Albumin, Körpergewicht 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 (GFR<90 und ≥60 ml/min/1,73 m^2; n=379), mäßiger (GFR<60 und ≥30 ml/min/1,73 m^2; n=179) oder schwerer (GFR<30 und ≥15 ml/min/1,73 m^2; n=2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR≥90 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 × bis 1,5 × ULN oder AST>ULN gemäß der Definition der Kriterien des National Cancer Institute zur Leberfunktionsstörung; n=92) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST≤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 × bis 3 × ULN und beliebige AST) oder schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin >3 × ULN und beliebige AST) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).
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
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

2 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 2ºC bis 8ºC für 24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 4 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 4- 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.
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.
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

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- 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. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden.
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 bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.

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. 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 60 Minuten.

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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1014/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Juni 2015

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.