

## Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for markedsføring af Nivolumab BMS i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og udformningen af uddannelsesmateriale, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Uddannelsesmateriale har til formål at øge opmærksomheden omkring de potentielle immunmedierede bivirkninger, der er forbundet med Nivolumab BMS, hvordan de behandles, og at gøre patienterne eller omsorgspersonerne opmærksomme på tidlige tegn og symptomer på disse bivirkninger. I alle de medlemslande, hvor Nivolumab BMS markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at al plejepersonale og patienter/omsorgspersoner, som forventes at udskrive og/eller anvende Nivolumab BMS, har adgang til/har modtaget følgende uddannelsespakke:

- Undervisningsmateriale til lægen
- Patient-informationskort

**Undervisningsmateriale til lægen** skal indeholde:

- Produktresumé
- Behandlingsguide til bivirkninger

Behandlingsguiden til bivirkninger skal indeholde følgende hovedelementer:

- Relevante oplysninger (f.eks. hvor alvorlig bivirkningen er, sværhedsgraden, hyppigheden, tid til opståen, reversibilitet) om følgende sikkerhedsproblemer:

Immunrelateret pneumonitis  
Immunrelateret colitis  
Immunrelateret hepatitis  
Immunrelateret nefritis eller nedsat nyrefunktion  
Immunrelaterede endokrinopater  
Immunrelateret udslæt  
Andre immunrelaterede bivirkninger

- Oplysninger om, hvordan sikkerhedsproblemerne kan begrænses ved hjælp af relevant monitorering og behandling

• **Patient-informationskortet** skal indeholde følgende hovedelementer:

- At behandling med Nivolumab BMS kan øge risikoen for:

Immunrelateret pneumonitis  
Immunrelateret colitis  
Immunrelateret hepatitis  
Immunrelateret nefritis eller nedsat nyrefunktion  
Immunrelaterede endokrinopater  
Immunrelateret udslæt  
Andre immunrelaterede bivirkninger

- Tegn og symptomer på bivirkningerne, og hvornår patienten skal kontakte sundhedspersonalet

- Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret Nivolumab BMS
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
1. Virkningsstudie efter godkendelse ( <i>Post-authorisation efficacy study</i> ): Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende opdaterede OS-data for studie CA209017: et randomiseret, åbent, fase 3-studie med nivolumab <i>versus</i> docetaxel hos patienter med fremskredent eller metastatisk planocellulært NSCLC, som har oplevet sygdomsprogression under eller efter et tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime.	De opdaterede data skal indsendes senest 31. december 2015
2. Betydningen af biomarkører til at forudsige virkningen af nivolumab bør undersøges nærmere, især:	
1. At fortsætte undersøgelsen af det optimale <i>cut-off</i> -niveau for PD-L1-positivitet baseret på nuværende analysemetode til nærmere belysning af dets prædikative værdi for nivolumabs virkning. Disse analyser vil blive udført i studierne CA 209037 og CA209066 hos patienter med fremskredent melanom.	30. september 2015
2. At undersøge værdien af andre biomarkører end PD-L1-ekspressionstatus ved tumorcellemembran-niveau ved immunhistokemisk (IHC) analyse (f.eks. andre metoder / analyser og relaterede <i>cut-offs</i> , som kan vise sig at være mere følsomme og specifikke til at forudse respons på behandlingen, baseret på PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrerende lymfocytter med måling af CD8+T-densitet, RNA-signatur etc.) som prædiktive for nivolumabs virkning. Disse ekstra biomarkøranalyser forekommer i sammenhæng med studie CA209-038 og Studie CA209-066.	30. september 2017
3. Yderligere at undersøge sammenhængen mellem PDL-1- og PDL-2-ekspression i fase 1 (CA209009, CA209038 og CA209064) efter godkendelse.	31. marts 2017
4. Yderligere at undersøge de associative analyser mellem PDL-1- og PDL-2-ekspression udført i studie CA209-066.	31. december 2017
5. Yderligere at undersøge den mulige ændring i tumorens PD-L1-status under behandling og/eller tumorprogression i studierne CA209-009, CA209-038 og CA209-064 efter godkendelse.	30. september 2017