

## ADVIES

Gericht aan: NVMO en NVALT  
Onderwerp: **NVZA-advies hybride doseren nivolumab en pembrolizumab**  
Versie: 1.0  
Datum: november 2023

### Inleiding

Het hybride doseren van immunotherapie is een dossier dat brede maatschappelijke aandacht heeft. Een eerste stap is in juli 2021 gezet met een advies voor het hybride doseren van nivolumab en pembrolizumab [1]. De wetenschappelijke ontwikkelingen volgen elkaar snel op. Dit is mede de reden geweest dat vanuit verschillende wetenschappelijke verenigingen recent nieuwe adviezen zijn geformuleerd. Voor de dagelijkse praktijk is het wenselijk dat er één landelijk advies wordt opgesteld. De NVMO en NVALT hebben de NVZA gemandateerd om als inhoudsdeskundigen het betreffende advies op te stellen. Hiertoe is een NVZA-werkgroep met deskundigen opgericht die op basis van de huidige stand der wetenschap een advies voor het hybride doseren van nivolumab en pembrolizumab heeft opgesteld.

De uitgangspunten voor de weging van de bestaande literatuur waren de kaders vanuit de registratieautoriteiten. Gezien de beperkte kaders vanuit de EMA is voor de beoordeling van hybride doseringen de FDA-richtlijn “Pharmacokinetic-Based Criteria for Supporting Alternative Dosing Regimens of Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) or Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Blocking Antibodies for Treatment of Patients with Cancer” aangehouden [2]. De voorspelde farmacokinetiek van de hybride doseringen is getoetst aan deze FDA-richtlijn. De analyses zijn uitgevoerd met behulp van de farmacokinetische modellen zoals ontwikkeld en gebruikt door de registratiehouders van nivolumab en pembrolizumab om alternatieve doseringen te registreren.

Hoewel er in de literatuur aanwijzingen zijn dat andere doseringen dan in dit advies aangegeven mogelijk effectief zijn, voldoet het huidige beschikbare wetenschappelijke bewijs daarvoor niet aan de kaders die gesteld worden vanuit de registratieautoriteiten om de geregistreerde doseringen aan te passen. Deze doseringen zijn daarom niet opgenomen in dit landelijke advies. Op basis van de huidige beschikbare wetenschappelijke literatuur en de eigen patiëntpopulatie kan lokaal een afweging gemaakt worden om alternatieve doseringen te gebruiken die afwijken van dit advies.

Tabel – advies hybride doseringen voor nivolumab en pembrolizumab

Geneesmiddel	Doseringsfrequentie	Geregistreerde dosering	Advies hybride dosering
Nivolumab*	2 weken	240 mg	< 60 kg: 140 mg 60 – 90 kg: 180 mg > 90 kg: 240 mg
Nivolumab*	3 weken	1 mg/kg	<60 kg: 40 mg 60-90 kg: 60 mg >90 kg: 80 mg
Nivolumab*	3 weken	3 mg/kg	< 60 kg: 140 mg 60 – 90 kg: 180 mg > 90 kg: 240 mg
Nivolumab*	3 weken	360 mg	< 60 kg: 280 mg 60 – 90 kg: 320 mg > 90 kg: 360 mg
Nivolumab*	4 weken	480 mg	<60: 340 mg 60-90: 380 mg >90 kg: 400 mg
Pembrolizumab**	3 weken	200 mg	< 65 kg: 100 mg ≥ 65 kg: 150 mg
Pembrolizumab	6 weken	400 mg	300 mg

\* Toelichting nivolumab

De dosering en doseringsfrequentie van nivolumab kan per indicatie verschillen. In bovenstaande tabel kan per geregistreerde dosering en frequentie worden opgezocht welke hybride dosering gebruikt kan worden. De doseringen 3 mg/kg à 2 weken en 6 mg/kg à 4 weken bij adolescenten zijn niet meegenomen in dit advies.

\*\* Toelichting pembrolizumab

De dosering 2 mg/kg à 3 weken bij kinderen en adolescenten is niet meegenomen in dit advies.

## Referenties

- [1] NVMO advies hybride doseringen 2021  
 [2] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetic-based-criteria-supporting-alternative-dosing-regimens-programmed-cell-death-receptor>, versie December 2022

## Leden werkgroep

Inhoudsdeskundigen:

Dr. R. ter Heine, ziekenhuisapotheker Radboudumc  
 Dr. J.J.M.A Hendriks, ziekenhuisapotheker NKI/AVL  
 Dr. S.L.W. Koolen, ziekenhuisapotheker Erasmus MC  
 Dr. D.J.A.R. Moes, ziekenhuisapotheker LUMC

Namens het bestuur van de NVZA:

Drs. O. Breukels, ziekenhuisapotheker Meander MC  
 Drs. J.C. Brugma, poliklinisch apotheker Erasmus MC