

Risicominimalisatiemateriaal betreffende

# OPDIVO®

(nivolumab)

## Gids voor de zorgverlener

OPDIVO® is geïndiceerd voor de behandeling van verschillende tumorsoorten, als monotherapie of in combinatie met ipilimumab.

Voor een volledig overzicht van de huidig geregistreerde indicaties en de types van patiënten waar u nivolumab voor kunt gebruiken, zie de Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) van nivolumab.

Dit risicominimalisatiemateriaal is ook interactief beschikbaar op [www.opdivo-arma-hcp.nl](http://www.opdivo-arma-hcp.nl)



Bristol-Myers Squibb

**Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van nivolumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).**

**Samenvatting:**

**Nivolumab, als monotherapie of in combinatie met ipilimumab, verhoogt het risico op ernstige immuungerelateerde bijwerkingen.**

- Deze gids geeft specifiek informatie over deze bijwerkingen, waaronder immuungerelateerde pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis of nierfunctiestoornis, endocrinopathieën, huidreacties en andere immuungerelateerde bijwerkingen (voor meer informatie, zie verderop in dit document) en ook mogelijke complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek Hodgkin Lymfoom. Deze immuungerelateerde bijwerkingen kunnen meerdere maanden na de laatste dosis van nivolumab optreden.
- Vroeg herkennen van bijwerkingen en adequate behandeling ervan zijn essentieel om het risico op levensbedreigende complicaties te minimaliseren.
- Vermoede bijwerkingen moeten direct worden beoordeeld om infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën uit te sluiten.
- Op basis van de ernst van de immuungerelateerde bijwerkingen, moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken of gestaakt en systemisch corticosteroiden worden toegediend.
- Bij verbetering, en na het geleidelijk afbouwen van de corticosteroiden, mag de behandeling worden hervat. De behandeling moet definitief worden gestaakt in geval van een ernstige immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt of levensbedreigend is.
- Patiënten en zorgverleners moeten worden ingelicht over de symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en het belang van het direct melden van deze bijwerkingen bij de behandelend arts. De Waarschuwingskaart voor de patiënt moet aan de patiënt worden gegeven bij ieder bezoek en kan ondersteuning bieden bij het bespreken van de mogelijke risico's.
- Patiënten moeten worden geadviseerd deze kaart altijd bij zich te dragen en deze te laten zien aan alle medische hulpverleners.

Aanvullende informatie betreffende Opdivo (nivolumab) is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter.

# Inhoudsopgave

|   |    |
|---|----|
| Samenvatting  | 2  |
| Inhoudsopgave   | 3  |
| Deze gids   | 4  |
| Wat is nivolumab  | 4  |
| Vroege diagnose en geschikte behandeling  | 5  |
| Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling  | 6  |
| Andere immuungerelateerde bijwerkingen  | 16 |
| Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek Hodgkin Lymfoom (cHL) | 17 |
| Infusiereacties   | 17 |
| Waarschuwingskaart voor de patiënt  | 18 |
| Checklist voor afspraken met de patiënt   | 18 |
| Notities  | 19 |

## Deze gids

- wordt gegeven aan zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met nivolumab, met of zonder andere geneesmiddelen.
- is essentieel voor een veilig en effectief gebruik van nivolumab en de juiste behandeling van sommige gerelateerde bijwerkingen.
- moet worden gelezen voordat nivolumab kan worden voorgeschreven en toegediend.
- geeft informatie over de Waarschuwingskaart voor de patiënt. Het is belangrijk om de Waarschuwingskaart voor de patiënt met uw patiënten te bespreken voor iedere behandelcyclus en tijdens ieder bezoek van een patiënt om ervoor te zorgen dat zij de mogelijke bijwerkingen begrijpen en het belang van het consulteren van een arts indien zij bijwerkingen ervaren.

**Behandelend artsen dienen hun patiënten ook te informeren om de waarschuwingskaart altijd bij zich te dragen en deze aan alle zorgverleners te laten zien die hen op enig moment behandelen. Een digitale versie van de kaart is beschikbaar op [www.bms-arma.nl/opdivo](http://www.bms-arma.nl/opdivo) en papieren exemplaren zijn aan te vragen via [safety\\_netherlands@bms.com](mailto:safety_netherlands@bms.com).**

## Wat is nivolumab

Nivolumab is een humaan immunoglobuline, een anti-PD1 antilichaam.

Nivolumab versterkt T-cel-responsen, waaronder anti-tumorresponsen, door het blokkeren van PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2 liganden.

De huidige geregistreerde indicaties van nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab zijn beschreven in de SmPC van nivolumab. Indien nivolumab in combinatie met ipilimumab wordt toegediend, raadpleeg dan ook de SmPC van ipilimumab voor aanvang van de behandeling.

## Checklist voor het voorschrijven

Voordat nivolumab kan worden voorgeschreven, dient het volgende te worden gecontroleerd:

- Leverfunctietests. Nivolumab moet zeer zorgvuldig worden gebruikt bij patiënten met een matige (totaal bilirubine  $> 1,5 \times$  tot  $3 \times$  de bovengrens van normaal [ULN] en aanwezigheid van ASAT) of ernstige (totaal bilirubine  $> 3 \times$  ULN en aanwezigheid van ASAT) leverfunctiestoornis.
- Tekenen en symptomen van verstoringen in de elektrolytenbalans, uitdroging, endocrinopathieën, hyperglykemie en veranderingen in de schildklierfunctie.
- Of de patiënt allergisch is voor het actieve bestanddeel of een van de hulpstoffen.
- Of de patiënt systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva gebruikt, voor aanvang van de behandeling met nivolumab.
- Of de patiënt eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking van de huid heeft gehad bij een eerdere behandeling met een andere immuun-stimulerende antikankerbehandeling.
- Of de patiënt auto gaat rijden of machines gaat bedienen.
- Of de patiënt zwanger is of van plan is om zwanger te worden of als de patiënt borstvoeding geeft.
- Of de patiënt tot een bepaalde patiëntengroep hoort waarbij voorzichtigheid is geboden, waaronder die waarvoor er geen of beperkte informatie beschikbaar is.

## Vroege diagnose en geschikte behandeling

- Het snel herkennen van bijwerkingen en juiste behandeling zijn essentieel om levensbedreigende complicaties te minimaliseren.
- Corticosteroiden met of zonder additionele immunosuppressieve behandeling kunnen nodig zijn voor het behandelen van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen. Als immunosuppressie met corticosteroiden wordt gebruikt voor de behandeling van een bijwerking, moet na verbetering de behandeling met corticosteroiden geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minimaal een maand. Te snel afbouwen kan leiden tot verergering of opnieuw optreden van de bijwerking. Immunosuppressieve behandeling met behulp van andere geneesmiddelen dan corticosteroiden moet worden toegevoegd indien ondanks het gebruik van corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve behandeling met corticosteroiden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt.
- Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste toediening) omdat een bijwerking van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden.
- Zie de SmPC van nivolumab (en de SmPC van ipilimumab als u een combinatiebehandeling geeft) voor behandelrichtlijnen.
- Als nivolumab gebruikt wordt in combinatie met ipilimumab en een van beide middelen wordt gestaakt, dan moet het andere middel ook worden gestaakt. Wanneer de behandeling na een onderbreking weer wordt hervat, dan mag nivolumab als monotherapie of de combinatiebehandeling weer worden hervat op basis van de beoordeling van de individuele patiënt.
- In aanvulling op de aanpassingen van de behandeling die in de onderstaande tabel staan beschreven, dient de behandeling met nivolumab, of nivolumab in combinatie met ipilimumab permanent te worden gestaakt in geval van:
  - o iedere graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt
  - o iedere graad 4 immuungerelateerde bijwerking
  - o iedere graad 2 of 3 immuungerelateerde bijwerking die aanhoudt ondanks aanpassingen in de behandeling.
  - o graad 3 myocarditis
  - o als het niet mogelijk is om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen  | Ernst   | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)   |
|--|---|--|
| <p><b>Pneumonitis</b> (radiografische veranderingen (bijv. focale matglasopaciteit, vlekkerige filtraten), dyspneu en hypoxie)</p> | <p>Graad 2 pneumonitis</p> <p>Graad 3 of 4 pneumonitis</p>  | <p>Onderbreek de behandeling. Start met corticosteroiden in een dosering van 1 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten. Na verbetering mag de behandeling worden hervat na het geleidelijk afbouwen van de dosering corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosering van de corticosteroiden worden verhoogd naar 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten en moet de behandeling definitief worden gestaakt.</p> <p>Staaak de behandeling definitief. Start met corticosteroiden in een dosering van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.</p> |
| <p><b>Colitis</b> (diarree, buikpijn, slijm of bloed in de ontlasting)</p>   | <p>Graad 2 diarree of colitis</p>   | <p>Onderbreek behandeling. Persisterende diarree of colitis dient behandeld te worden met corticosteroiden in een dosering van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten. Na verbetering kan de behandeling worden hervat, na het langzaam afbouwen van corticosteroiden, indien nodig. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosering worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten en moet de behandeling definitief worden gestaakt.</p>   |
|  | <p>Graad 3 diarree of colitis (alleen nivolumab monotherapie)</p>   | <p>Onderbreek het gebruik van nivolumab. Start met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten. Na verbetering mag nivolumab als monotherapie worden hervat na het geleidelijk afbouwen van de dosering corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet nivolumab als monotherapie definitief worden gestaakt.</p>  |
|  | <p>Graad 3 (alleen combinatietherapie) of graad 4 (monotherapie en combinatietherapie) diarree of colitis</p> | <p>Staaak de behandeling definitief. Start met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.</p>  |

**Definities van ernst van bijwerkingen volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.0 (NCI-CTCAE v4)**

|                    | <b>Graad 1</b>  | <b>Graad 2</b>  | <b>Graad 3</b>  | <b>Graad 4</b>  | <b>Graad 5</b> |
|--------------------|---|---|---|---|----------------|
| <b>Pneumonitis</b> | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd | Symptomatisch; medische interventie geïndiceerd; beperkend voor instrumentele algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) | Ernstige symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL; zuurstof geïndiceerd                                       | Levensbedreigende beperking van ademhaling; urgente interventie geïndiceerd (bijv. tracheotomie of intubatie) | Overlijden     |
| <b>Colitis</b>     | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd | Pijn in de buik; slijm of bloed in ontlasting   | Ernstige buikpijn; veranderingen in stoelgang; medische interventie geïndiceerd; peritoneale verschijnselen | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd  | Overlijden     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen                                 | Ernst  | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)   |
|---|--|--|
| <b>Hepatitis</b> (verhoogde transaminasen en totaal bilirubine) | Graad 2 verhoging van transaminase of totaal bilirubine      | Onderbreek de behandeling. Aanhoudende verhoging van laboratoriumwaarden dient te worden behandeld met corticosteroiden in een dosering van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten. Na verbetering kan de behandeling worden hervat na het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden, indien nodig. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosering corticosteroiden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten en moet de behandeling definitief worden gestaakt. |
|   | Graad 3 of 4 verhoging van transaminase of totaal bilirubine | Stak de behandeling definitief. Start met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.   |



**Definities van ernst van bijwerkingen volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.0 (NCI-CTCAE v4)**

|   | <b>Graad 1</b>  | <b>Graad 2</b>   | <b>Graad 3</b>  | <b>Graad 4</b>   | <b>Graad 5</b> |
|---|---|--|---|--|----------------|
| <b>Hepatobiliaire aandoeningen</b>          | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd | Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor bij de leeftijd passende instrumentele ADL | Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Stijging in ALAT\ASAT</b>                | >ULN - 3,0 x ULN  | >3,0 - 5,0 x ULN   | >5,0 - 20,0 x ULN   | >20,0 x ULN  | -              |
| <b>Stijging van bilirubine in het bloed</b> | >ULN - 1,5 x ULN  | >1,5 - 3,0 x ULN   | >3,0 - 10,0 x ULN   | >10,0 x ULN  | -              |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen   | Ernst  | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)   |
|---|--|--|
| <b>Huid</b><br>(uitslag, pruritus, Stevens-Johnson syndroom [SJS], toxische epidermale necrolyse [TEN]) | Graad 3 uitslag<br><br>Graad 4 uitslag<br><br>SJS of TEN | Onderbreek de behandeling totdat de symptomen verdwijnen. Ernstige uitslag moet worden behandeld met hoge doseringen corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.<br><br>Staaak de behandeling definitief. Ernstige uitslag moet worden behandeld met hoge doseringen corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.<br><br>Bij vermoeden van SJS of TEN, onderbreek behandeling en verwijz de patiënt naar een gespecialiseerde unit voor beoordeling en behandeling.<br>Als de diagnose SJS of TEN wordt bevestigd dan moet de behandeling definitief gestaakt worden. |

**Definities van ernst van bijwerkingen volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.0 (NCI-CTCAE v4)**

|                                      | <b>Graad 1</b>  | <b>Graad 2</b>  | <b>Graad 3</b>  | <b>Graad 4</b>  | <b>Graad 5</b> |
|--------------------------------------|---|---|---|---|----------------|
| <b>Stevens-Johnson-syndroom</b>      |   |   | Vervellen van de huid van <10% BSA met geassocieerde symptomen (bijv. erytheem, purpura, epidermale loslating en loslaten van slijmvlies)   | Vervellen van de huid 10-30% BSA met geassocieerde symptomen (bijv. erytheem, purpura, epidermale loslating en loslaten van slijmvlies)   | Overlijden     |
| <b>Acneïforme uitslag</b>            | Papels en/of pustels die <10% lichaamsoppervlak (BSA, body surface area) bedekken, die wel of niet geassocieerd kunnen zijn met symptomen van pruritus of geassocieerde gevoeligheden | Papels en/of pustels die 10-30% BSA bedekken, die wel of niet geassocieerd kunnen zijn met symptomen van pruritus of gevoeligheden; geassocieerd met psychosociale impact; beperkend voor instrumentele ADL | Papels en/of pustels die > 30% BSA bedekken, die wel of niet geassocieerd kunnen zijn met symptomen van pruritus of gevoeligheden; beperkend voor zelfzorg ADL; geassocieerd met lokale superinfectie waarvoor orale antibiotica zijn geïndiceerd | Papels en/of pustels die enig % BSA bedekken, die wel of niet geassocieerd kunnen zijn met symptomen van pruritus of gevoeligheden; geassocieerd met uitgebreide superinfectie waarvoor orale antibiotica zijn geïndiceerd; levensbedreigende consequenties | Overlijden     |
| <b>Toxische epidermale necrolyse</b> | -   | -   | -   | Vervellen van de huid van >=30% BSA met geassocieerde symptomen (bijv. erytheem, purpura, of epidermale loslating)  | Overlijden     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen  | Ernst                                  | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)   |
|--|--|--|
| <b>Nefritis en verstoorde nierfunctie</b><br>(asymptomatische stijging van serumcreatinine)  | Graad 2 of 3 serum creatinineverhoging | Onderbreek de behandeling. Start met corticosteroiden in een dosering van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten. Na verbetering kan de behandeling worden hervat na het geleidelijk afbouwen van corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosering corticosteroiden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten en moet de behandeling definitief worden gestaakt. |
|  | Graad 4 serum creatinineverhoging      | Staaak de behandeling definitief. Start met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten.   |
| <b>Endocrinopathieën</b><br>(hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie), hypofysitis (waaronder hypopituitarisme), diabetes en diabetische ketoacidose) | Graad 2 of 3 hypothyreoïdie            | Start met een behandeling met hormonale substitutie voor het schildklierhormoon.<br>De schildklierfunctie moet worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt.   |
|  | Graad 4 hypothyreoïdie                 | Staaak de behandeling definitief.  |
|  | Graad 2 of 3 hyperthyreoïdie           | Start met een behandeling met antithyreoïde medicatie. Overweeg starten met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten bij verdenking van acute ontsteking van de schildklier.  |
|  | Graad 4 hyperthyreoïdie                | Na verbetering (van graad 2 of 3 bijwerkingen) kan de behandeling worden hervat na het geleidelijk afbouwen van de dosering corticosteroiden, indien nodig.  |

**Definities van ernst van bijwerkingen volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.0 (NCI-CTCAE v4)**

|                                       | <b>Graad 1</b>   | <b>Graad 2</b>   | <b>Graad 3</b>   | <b>Graad 4</b>   | <b>Graad 5</b> |
|---------------------------------------|--|--|--|--|----------------|
| <b>Creatininestijging</b>             | > 1-1,5 × baseline;<br>>ULN-1,5 × ULN  | > 1,5-3,0 × baseline;<br>>1,5-3,0 × ULN  | > 3,0 baseline; > 3,0-<br>6,0 × ULN  | > 6,0 × ULN  |                |
| <b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b> | Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd | Matig; lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor bij de leeftijd passende instrumentele ADL | Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Hypothyreoïdie</b>                 | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd                      | Symptomatisch; schildkliervervangings geïndiceerd; beperkend voor instrumentele ADL                                | Ernstige symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL; ziekenhuisopname geïndiceerd  | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Hyperthyreoïdie</b>                | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd                      | Symptomatisch; schildklieronderdrukende therapie geïndiceerd; beperkend voor instrumentele ADL                     | Ernstige symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL; ziekenhuisopname geïndiceerd  | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen van de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen   | Ernst   | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of ipilimumab) | Aanbevolen aanpassing van de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)   |
|---|---|--|--|
| <b>Endocrinopathieën</b> (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijniersufficiëntie (waaronder secundaire bijnierschorsinsufficiëntie), hypofysitis (waaronder hypopituitarisme), diabetes en diabetische ketoacidose) | Graad 2 of 3 hypofysitis<br>Graad 4 hypofysitis | Onderbreek de behandeling.<br>Staak de behandeling definitief.     | Start met hormonale substitutietherapie, indien nodig. Overweeg starten met corticosteroiden in een dosering van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon equivalenten bij verdenking van een acute ontsteking van de hypofyse. Na verbetering (van graad 2 of 3 bijwerkingen) kan de behandeling worden hervat na het geleidelijk afbouwen van de dosering corticosteroiden, indien nodig. De hypofysefunctie moet worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt. |
|   | Graad 2 bijniersufficiëntie                     | Onderbreek de behandeling.   | Fysiologische cortico-steroïds substitutie dient te worden gestart, indien nodig. De bijnierfunctie en hormoonspiegels moeten worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor het corticosteroid wordt gebruikt.  |
|   | Graad 3 of 4 bijniersufficiëntie                | Staak de behandeling definitief.                                   |  |
|   | Graad 3 diabetes                                | Onderbreek de behandeling.   | Start met hormonale substitutie voor insuline, indien nodig. Het controleren van de bloedsuikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor insuline wordt gebruikt.  |
|   | Graad 4 diabetes                                | Staak de behandeling definitief.                                   |  |

**Definities van ernst van bijwerkingen volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.0 (NCI-CTCAE v4)**

|  | <b>Graad 1</b>   | <b>Graad 2</b>  | <b>Graad 3</b>   | <b>Graad 4</b>   | <b>Graad 5</b> |
|--|--|---|--|--|----------------|
| <b>Hypofysitis (algemene endocriene afwijkingen)</b> | Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd | Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor bij de leeftijd, passende instrumentele ADL | Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Bijnier-insufficiëntie</b>                        | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd                      | Matige symptomen; medische interventie geïndiceerd  | Ernstige symptomen; ziekenhuisopname geïndiceerd   | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Diabetes mellitus (hyperglykemie)</b>             | Nuchterglucose > ULN-160 mg/dl; Nuchterglucose > ULN-8,9 mmol/l  | Nuchterglucose >160-250 mg/dl; Nuchterglucose > 8,9-13,9 mmol/l   | > 250-500 mg/dl; >13,9-27,8 mmol/l; ziekenhuisopname geïndiceerd   | > 500 mg/dl; > 27,8 mmol/l; levensbedreigende consequenties      | Overlijden     |
| <b>Acidose</b>                                       | pH < normaal, maar ≥ 7,3   |   | pH < 7,3   | Levensbedreigende consequenties                                  | Overlijden     |

## Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende immuungerelateerde bijwerkingen werden gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die werden behandeld met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab in klinische onderzoeken in verschillende doseringen, bij verschillende tumortypes:

- pancreatitis
  - uveïtis
  - demyelinisatie
  - auto-immuun neuropathie (waaronder parese van nervus facialis en nervus abducens)
  - Guillain-Barré syndroom
  - myasteen syndroom
  - encefalitis
  - gastritis
  - sarcoidose
  - duodenitis
- Zeldzame gevallen van myotoxiciteit (myositis, myocarditis en rhabdomyolyse) zijn gemeld met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab, sommige daarvan met fatale afloop. Als een patiënt tekenen en symptomen van myotoxiciteit heeft, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord en direct worden doorverwezen naar een specialist voor beoordeling en behandeling. Op basis van de ernst van de myotoxiciteit moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab tijdelijk worden onderbroken of definitief worden gestaakt en geschikte behandeling dient te worden gestart.
  - Gevallen van het Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom zijn in de post-marketing setting gemeld.
  - Afstoting van een orgaantransplantaat is gemeld in de post-marketing setting bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met nivolumab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met nivolumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.



# Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bij klassiek Hodgkin Lymfoom (cHL)

Voorlopige resultaten van de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HSCT hebben ondergaan na eerdere blootstelling aan nivolumab, lieten een hoger aantal gevallen van acute “graft-versus-host-disease” (GVHD) en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit zien dan verwacht. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, dient er per geval een zorgvuldige afweging gemaakt te worden van het mogelijke voordeel van allogene HSCT en het mogelijk verhoogde risico op complicaties die gerelateerd zijn aan de transplantatie.

Bij patiënten die behandeld waren met nivolumab na allogene HSCT, is snel optredende en ernstige GVHD in de post-marketing setting gemeld, waarvan in sommige gevallen met fatale afloop. De behandeling met nivolumab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD. Het voordeel van behandeling met nivolumab vs. het mogelijke risico dient te worden afgewogen bij deze patiënten.

## Infusiereacties

| Bijwerking      | Ernst  | Aanbevolen aanpassing in de behandeling (nivolumab of nivolumab + ipilimumab)  |
|-----------------|--|--|
| Infusiereacties | Milde of matige infusiereactie               | Monitor toediening van de behandeling nauwlettend en gebruik premedicatie volgens lokale behandelrichtlijnen voor profylaxe van infusiereacties. |
|                 | Ernstige of levensbedreigende infusiereactie | De behandeling moet worden gestaakt en geschikte medische behandeling moet worden gestart.   |

# Waarschuingskaart voor de patiënt

Het is belangrijk dat u de Waarschuingskaart voor de patiënt geeft aan iedere patiënt die behandeld wordt met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab, tijdens de eerste afspraak en elke volgende afspraak. U kunt de Waarschuingskaart voor de patiënt gebruiken om de behandeling te bespreken en de aan de behandeling gerelateerde risico's.

Het materiaal is ontworpen om patiënten te helpen hun behandeling te begrijpen en hoe zij moeten handelen als ze bijwerkingen ervaren. U dient uw contactgegevens in de Waarschuingskaart in te vullen en de patiënt te adviseren om de kaart altijd bij zich te dragen.



## Checklist voor afspraken met de patiënt

### EERSTE AFSpraak

- Bespreek de behandeling met de patiënt, vul de Waarschuingskaart voor de patiënt in en adviseer de patiënt om de kaart altijd bij zich te dragen
- Adviseer de patiënt om symptomen niet op eigen houtje te behandelen en onmiddellijk medische hulp in te schakelen als een bijwerking optreedt of erger wordt
- Informeer de patiënt dat hij/zij kan ervaren dat bestaande tumoren groeien of dat er nieuwe tumoren kunnen ontstaan en dat dat niet hoeft te betekenen dat de behandeling niet werkt
- Voer de benodigde controles uit (zie p. 4 van deze gids en de SmPC)
- Controleer op tekenen en symptomen van aandoeningen die in de rubrieken met betrekking tot waarschuwingen en contra-indicaties van de SmPC vermeld staan

### VOOR ALLE VOLGENDE AFSPRAKEN

- Voer de benodigde controles uit (zie p. 4 van deze gids en de SmPC)
- Herinner de patiënt eraan om niet zelf symptomen te behandelen
- Herinner de patiënt eraan om onmiddellijk contact met u op te nemen als hij/zij een bijwerking ervaart, zelfs als deze mild is
- Herinner de patiënt eraan dat vroege diagnose en juiste behandeling essentieel zijn om de ernst van bijwerkingen en daaraan gerelateerde complicaties te minimaliseren



Aanvullende informatie betreffende Opdivo (nivolumab) is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

Het additioneel risicominimalisatiemateriaal is online beschikbaar op [www.bms-arma.nl/opdivo](http://www.bms-arma.nl/opdivo) en [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

Een interactieve versie van de informatie in deze brochure is te raadplegen op: [www.opdivo-arma-hcp.nl](http://www.opdivo-arma-hcp.nl)



U kunt extra materiaal opvragen door een e-mail te sturen naar: [safety\\_netherlands@bms.com](mailto:safety_netherlands@bms.com)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Telefoonnummer: 030 - 3002 222  
E-mail: [medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)



**Bristol-Myers Squibb**

november 2018

1506NL18NP03042