

# Risicominimalisatie- informatie betreffende ipilimumab voor zorgverleners

Ipilimumab is geïndiceerd voor de behandeling van tumoren,  
als monotherapie of in combinatie met nivolumab

## Deze gids

- wordt gegeven aan zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met ipilimumab als monotherapie (zie het risicominimalisatiemateriaal van nivolumab voor behandeling in combinatie met nivolumab).
- is van groot belang voor veilig en effectief gebruik van ipilimumab en om immuungerelateerde bijwerkingen op de juiste manier te behandelen.
- moet gelezen worden voordat ipilimumab voorgeschreven en toegediend wordt.
- geeft informatie over de Patiëntenbrochure en de Waarschuwingskaart voor de patiënt. Het is belangrijk om de Patiëntenbrochure vóór iedere behandelcyclus met de patiënten te bespreken, zodat patiënten de bijwerkingen begrijpen en om te benadrukken dat er contact opgenomen moet worden met de behandelend arts in geval van bijwerkingen.

Gebruik dit risicominimalisatiemateriaal voor de behandeling van patiënten met **ipilimumab als monotherapie** voor gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

Gebruik het risicominimalisatiemateriaal van nivolumab voor de behandeling van patiënten met **ipilimumab in combinatie met nivolumab**.

Een interactieve versie van de informatie in deze brochure is te raadplegen op <http://pwa.ltd/yervoy-hcp-NL>



Bristol-Myers Squibb



De risicominimalisatiematerialen voor ipilimumab zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

## Samenvatting van belangrijke informatie

---

- Ipilimumab verhoogt het risico op ernstige immuungerelateerde bijwerkingen (irARs, immune-related adverse reactions), waaronder diarree, colitis, hepatitis, ontsteking van de huid, neurologische bijwerkingen, endocriopathieën, ontsteking van de ogen en andere immuungerelateerde bijwerkingen.
- Deze irARs kunnen weken of maanden na de laatst toegediende dosis van ipilimumab optreden waardoor een langere follow-up van de patiënt nodig is.
- Vroege diagnose en adequate behandeling zijn essentieel om het risico op mogelijk levensbedreigende complicaties te beperken.
- Vermoede bijwerkingen moeten direct beoordeeld worden om infecties of andere oorzaken uit te sluiten.
- Op basis van de ernst van de symptomen kan het nodig zijn om ipilimumab uit te stellen of definitief te staken en kan systemische toediening van hooggedoseerde corticosteroïden of andere immunosuppressieve therapie nodig zijn.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van deze irARs en over het belang om deze direct te melden aan de behandelend arts. Hiertoe bestaat er een Patiëntenbrochure en een Waarschuwingskaart voor de patiënt.
- Patiënten moeten worden geadviseerd om de Waarschuwingskaart altijd bij zich te hebben en deze bij elk bezoek aan een zorgverlener te laten zien.

# Adviezen voor het voorschrijven van ipilimumab

---

Ipilimumab is een geneesmiddel ontwikkeld om het immuunsysteem te helpen tumoren aan te vallen door de activiteit van T-cellen te verhogen. Het is een volledig humaan, monoklonaal IgG1 antilichaam en het werkt door CTLA-4 (cytotoxische T-lymfocyt antigeen-4) te blokkeren. CTLA-4 is een molecuul op T-cellen en werkt als een natuurlijke rem op de immuunrespons.

Controleer voordat ipilimumab wordt voorgeschreven en voor iedere infusie:

- leverfunctietesten (LFTs)
- schildklierfunctietesten
- op alle mogelijke tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder diarree en colitis
- of de patiënt zwanger is, van plan is zwanger te worden of borstvoeding geeft

## Waarschuwing

- Ipilimumab moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten waarbij verdere immuunactivering levensbedreigend kan zijn.

**Verdere informatie over ipilimumab is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter** op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

# Immuungerelateerde bijwerkingen

---

Immuungerelateerde bijwerkingen (irARs) kunnen optreden met ipilimumab en zijn o.a.:

- **Colitis**, dit kan verergeren en leiden tot bloedingen of darmperforatie.
- **Hepatitis**, dit kan leiden tot leverfalen.
- **Ontstekingen van de huid** die zich kunnen ontwikkelen tot ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse [TEN], geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]).
- **Neurologische** bijwerkingen die kunnen leiden tot motorische of sensorische neuropathie.
- **Endocrinopathieën** met betrekking tot de hypofyse, bijnier- of schildklieren en die de functie ervan kunnen beïnvloeden.
- **Ontsteking van de ogen.**

In klinische studies zijn gevallen van **ernstige infusiereacties** gemeld.

**Andere immuungerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn, zijn o.a.:** uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase en glomerulonefritis. Daarnaast zijn iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-orgaanfalen en pneumonitis gemeld bij patiënten die behandeld werden met ipilimumab + gp100 peptidevaccin. Post-marketing zijn er gevallen van het Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom gemeld.

# Vroege diagnose en adequate behandeling

---

- Vroege diagnose van bijwerkingen en adequate behandeling zijn essentieel om het risico op levensbedreigende complicaties te beperken. Systemische behandeling met hooggedoseerde corticosteroiden met of zonder aanvullende immunosuppressieve behandeling kan nodig zijn voor de behandeling van ernstige irARs.
- Zie de Samenvatting van Productkenmerken voor richtlijnen voor behandeling en melden van iedere vermoede bijwerking.
- IrARs kunnen weken of maanden na de laatst toegediende dosis ipilimumab optreden.

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen                 | Ernst  | Aanpassingen in de behandeling   |
|---|--|--|
| <b>Gastro-intestinaal</b><br>(diarree, colitis) | Graad 1 of 2   | Patiënten kunnen ipilimumab blijven gebruiken. Symptomatische behandeling (bijv. loperamide, voelstofsustitutie) en nauw toezicht worden aanbevolen. Als milde tot matige symptomen opnieuw optreden of gedurende 5-7 dagen aanhouden, stel de behandeling met ipilimumab dan uit en start met corticosteroiden (bijv. prednison 1 mg/kg eenmaal daags). Bij herstel naar graad 0-1 of tot baseline, kan ipilimumab worden hervat.   |
|   | Graad 3 of 4   | Stak de behandeling met ipilimumab definitief en start onmiddellijk met i.v. corticosteroiden (bijv. methylprednisolon 2 mg/kg/dag). Als de symptomen onder controle zijn, start dan met geleidelijk afbouwen van corticosteroiden op basis van klinische beoordeling. Het afbouwen moet gebeuren over een periode van minstens 1 maand om opnieuw optreden van bijwerkingen te voorkomen.   |
| <b>Hepatotoxiciteit</b>                         | Graad 2 stijging van transaminasen of totaal bilirubine      | Stel de toediening van ipilimumab uit en controleer de leverfunctie tot herstel heeft plaatsgevonden. Na verbetering mag ipilimumab worden hervat.   |
|   | Graad 3 of 4 stijging van transaminasen of totaal bilirubine | Stak de behandeling met ipilimumab definitief en start onmiddellijk met i.v. corticosteroiden (bijv. methylprednisolon 2 mg/kg/dag). Controleer LFT's tot herstel. Als de symptomen onder controle zijn, start dan met geleidelijk afbouwen van corticosteroiden op basis van klinische beoordeling. Het afbouwen moet gebeuren over een periode van minstens 1 maand om opnieuw optreden van bijwerkingen te voorkomen. Behandel LFT-stijgingen tijdens het afbouwen met hogere doseringen corticosteroiden en langzamere afbouw. |

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

|   | Graad 1  | Graad 2  | Graad 3  | Graad 4  | Graad 5    |
|---|--|--|--|--|------------|
| <b>Immuungeleerde bijwerkingen</b>          |  |  |  |  |            |
| <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 |
| <b>Hepatobiliaire aandoeningen</b>          | Asymptomatisch of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd | Matig; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor bij de leeftijd passende instrumentele Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen (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>Stijging in ALATASAT</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 in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen                        | Ernst   | Aanpassingen in de behandeling   |
|--|---|--|
| <p><b>Huid</b><br/>(uitslag, pruritus, DRESS, TEN)</p> | <p>Graad 1 of graad 2 huiduitslag of graad 1 pruritus</p> <p>Graad 3 huiduitslag of graad 2 pruritus</p> <p>Graad 4 huiduitslag of graad 3 pruritus</p> | <p>Patiënten kunnen de behandeling met ipilimumab voortzetten. Symptomatische behandeling (bijv. antihistamines) wordt geadviseerd. Als symptomen aanhouden gedurende 1-2 weken en niet verbeteren met topische corticosteroiden, start dan met orale corticosteroiden (bijv. prednison 1 mg/kg/dag).</p> <p>Stel de toediening van ipilimumab uit. Als de symptomen herstellen tot mild (graad 1) of verdwijnen, kan ipilimumab worden hervat.</p> <p>Slaak de behandeling met ipilimumab definitief en start onmiddellijk met systemische behandeling met hooggedoseerde i.v. corticosteroiden (bijv. methylprednison 2 mg/kg/dag). Als de symptomen onder controle zijn, start dan met geleidelijk afbouwen van corticosteroiden op basis van klinische beoordeling. Het afbouwen moet gebeuren gedurende een periode van minstens 1 maand om opnieuw optreden van bijwerkingen te voorkomen.</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>Immuungeleerdeerde bijwerkingen</b> |  |  |  |  |                |
| <b>Allergische reactie</b>             | Kortstondig blozen of uitslag, geneesmiddelenkoorts < 38°C; interventie niet geïndiceerd   | Interventie of onderbreken van de infusie geïndiceerd; reageert direct op symptomatische behandeling (bijv., antihistamines, NSAIDs, narcotica); profylactische medicatie geïndiceerd gedurende ≤24 uur    | Aanhoudend (bijv. niet snel reagerend op symptomatische medicatie en/of korte onderbreking van de infusie); opnieuw optreden van symptomen na initiële verbetering; ziekenhuisopname geïndiceerd voor klinische restverschijnselen (bijv., verminderde nierfunctie, longinfiltraten) | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd   | 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 gevoeligheid | Papels en/of pustels die 10-30% BSA bedekken, die wel of niet geassocieerd kunnen zijn met symptomen van pruritus of gevoeligheid; 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 gevoeligheid; 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 gevoeligheid; 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     |
| <b>Stevens-Johnsonsyndroom</b>         |  |  |  | Vervellen van de huid van 10 - 30% BSA met geassocieerde symptomen (bijv. erytheem, purpura, epidermale loslating en loslaten van slijmvlies)  | Overlijden     |
| <b>DRESS</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   | Eerstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekten; huisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL  | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd   | Overlijden     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen  | Ernst                                  | Aanpassingen in de behandeling   |
|--|--|--|
| <b>Neurologische immuungerelateerde bijwerkingen</b><br>(Guillain-Barré syndroom, op myasthenia gravis lijkende symptomen, spierzwakte, sensorische neuropathie, motorische neuropathie) | Graad 2 neuropathie                    | Stel bij verdenking van een verband met ipilimumab de toediening van ipilimumab uit. Als de symptomen herstellen tot baseline, kan de behandeling met ipilimumab worden hervat.  |
|  | Graad 3 of 4 (sensorische) neuropathie | StaaK de behandeling met ipilimumab definitief bij verdenking van een verband met ipilimumab. Behandel volgens richtlijnen voor sensorische neuropathie en start onmiddellijk met i.v. corticosteroiden (bijv. methylprednisolon 2 mg/kg/dag). |
|  | Graad 3 of 4 (motorische) neuropathie  | StaaK de behandeling met ipilimumab definitief, ongeacht causaal verband.  |

**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>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>   |  |  |  |  |                |
| <b>Guillain Barré syndroom</b><br>(zenuwstelselaandoeningen, algemeen)             | 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 | Eerstig 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>Myasthenia gravis-achtige symptomen</b><br>(zenuwstelselaandoeningen, algemeen) | 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 | Eerstig 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>Perifere motorische neuropathie</b>   | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd                     | Matige symptomen; beperkend voor instrumentele ADL   | Eerste symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL; een hulpmiddel geïndiceerd  | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |
| <b>Perifere sensorische neuropathie</b>  | Asymptomatisch; verlies van diepe peesreflex en/of paresthesie   | Matige symptomen; beperkend voor instrumentele ADL   | Eerste symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL  | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd | Overlijden     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen  | Ernst  | Aanpassingen in de behandeling  |
|--|--|---|
| <p><b>Endocrinopathieën</b> (hypofysitis, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie, hypothyreoïdie)</p> | <p>Tekenen van bijniercrisis</p> <p>Tekenen van bijnierinsufficiëntie (geen crisis)</p> <p>Afwijkingen aan de hypo fyse in beeldvormend onderzoek of van de endocriene functie in laboratoriumtesten</p> | <p>Dien onmiddellijk i.v. corticosteroiden toe met mineralocorticoïde activiteit en beoordeel de patiënt op aanwezigheid van sepsis of infecties.</p> <p>Overweeg verder onderzoek (waaronder laboratorium en beeldvormend onderzoek). Overweeg endocriene functie te beoordelen voor behandeling met corticosteroiden wordt gestart.</p> <p>Stel de dosering van ipilimumab uit en start met een korte behandeling met corticosteroiden (bijv. dexamethason 4 mg, iedere 6 uur, of equivalent). Geschikte hormoonvervanging dient te worden gestart. Het kan zijn dat de hormoonvervangende therapie gedurende langere tijd nodig is. Als de symptomen onder controle zijn, kan de behandeling met ipilimumab worden hervat. Het geleidelijk afbouwen van de corticosteroiden moet gebouwen over een periode van minstens 1 maand om te voorkomen dat de reactie opnieuw optreedt.</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>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>                       |  |  |  |  |                |
| <b>Hypofysitis</b><br>(algemene endocriene afwijkingen)      | 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>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>Hypopituitarisme</b><br>(algemene endocriene afwijkingen) | 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>Bijniersufficiëntie</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     |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen   | Ernst  | Aanpassingen in de behandeling   |
|---|--|--|
| <p><b>Andere immuungerelateerde bijwerkingen</b><br/>                     (uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase, glomerulonefritis, iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-orgaanfalen en pneumonitis, VKH-syndroom)</p> | <p>Graad 3 of 4</p> <p>Aan ipilimumab gerelateerde uveïtis, iritis, episcleritis</p> | <p>Stak de behandeling met ipilimumab definitief. Direct systemisch behandelen met hooggedoseerde corticosteroïden kan nodig zijn.</p> <p>Overweeg corticosteroïd oogdruppels indien medisch geïndiceerd</p> |

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

|  | Graad 1   | Graad 2  | Graad 3  | Graad 4   | Graad 5    |
|--|---|--|--|---|------------|
| <b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>                       |   |  |  |   |            |
| <b>Uveïtis</b>   | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties   | Uveïtis anterior; medische interventie geïndiceerd   | Uveïtis posterior of panuveïtis  | Blindheid (20/200 of erger) in het aangedane oog  |            |
| <b>Iritis</b><br>(oogaandoeningen, algemeen)                 | 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 zichtbaar; ziektenhuisopname of verlenging van bestaande ziektenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL        | Zichtbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd; blindheid (20/200 of erger) in het aangedane oog |            |
| <b>Eosinofiele</b><br>(immuunsysteem-aandoeningen, algemeen) | 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; ziektenhuisopname of verlenging van bestaande ziektenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd  | Overlijden |
| <b>Verhoogde lipasewaarde</b>                                | > ULN - 1,5 x ULN   | > 1,5 - 2,0 x ULN  | > 2,0 - 5,0 x ULN  | > 5,0 x ULN   |            |
| <b>Glomerulonefritis</b>                                     | Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd                | Matig; lokale of non-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor instrumentele ADL                                     | Ernstig of medisch significant maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziektenhuisopname of verlenging van bestaande ziektenhuisopname geïndiceerd; invaliderend; beperkend voor zelfzorg ADL | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd  | Overlijden |
| <b>Verhoogde creatininewaarde</b>                            | > 1 - 1,5 x baseline;<br>> ULN - 1,5 x ULN  | > 1,5 - 3,0 x baseline;<br>> 1,5 - 3,0 x ULN   | > 3,0 baseline;<br>> 3,0 - 6,0 x ULN   | > 6,0 x ULN   |            |
| <b>Hemolyse</b>  | Laboratoriumbewijs voor alleen hemolyse (bijv. directe antglobuline test; DAT); Coombs'; schistocytën; verminderde haptoglobine | Bewijs voor hemolyse en => 2 g/dl afname in hemoglobine  | Transfusie of medische interventie geïndiceerd (bijv. steroïden)   | Levensbedreigende consequenties; urgente interventie geïndiceerd  | Overlijden |

# Immuungerelateerde bijwerkingen en aanpassingen in de behandeling

| Immuungerelateerde bijwerkingen   | Ernst  | Aanpassingen in de behandeling   |
|---|--|--|
| <p><b>Andere immuungerelateerde bijwerkingen</b><br/>                     (uveïtis, eosinofilie, verhoogde lipase, glomerulonefritis, iritis, hemolytische anemie, verhoogde amylase, multi-orgaanfalen en pneumonitis, VKH-syndroom)</p> | <p>Graad 3 of 4</p> <p>Aan ipilimumab gerelateerde uveïtis, iritis, episcleritis</p> | <p>Stak de behandeling met ipilimumab definitief. Direct systemisch behandelen met hooggedoseerde corticosteroïden kan nodig zijn.</p> <p>Overweeg corticosteroïd oogdruppels indien medisch geïndiceerd</p> |



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

|  | Graad 1  | Graad 2  | Graad 3  | Graad 4  | Graad 5    |
|--|--|--|--|--|------------|
| <b>Immuungerelateerde bijwerkingen</b>                               |  |  |  |  |            |
| Verhoogde serum-amyfasewaarde  | > ULN - 1,5 x ULN  | > 1,5 - 2,0 x ULN  | > 2,0 - 5,0 x ULN  | > 5,0 x ULN  |            |
| <b>Multi-orgaanfalen</b>   |  |  |  |  |            |
| <b>Pneumonitis</b>   | Asymptomatisch; alleen klinische of diagnostische observaties; interventie niet geïndiceerd                      | Symptomatisch; medische interventie geïndiceerd; beperkend voor instrumentele ADL  | Eerste symptomen; beperkend voor zelfzorg ADL; zuurstof geïndiceerd  | Levensbedreigende gecompromiteerde ademhaling; urgente interventie geïndiceerd (bijv. tracheotomie of intubatie) | Overlijden |
| <b>VKH-syndroom</b> (immuunnaandoeningen, algemeen; zie ook uvelitis | Asymptomatische of milde symptomen; alleen klinische of diagnostische waarnemingen; interventie niet geïndiceerd | Malg; minimale, lokale of niet-invasieve interventie geïndiceerd; beperkend voor bij de leeftijd passende instrumentele ADL  | Eerstig 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>Pruritus</b>  | Mild of geokaliseerd; topische interventie geïndiceerd   | Intens of wijdverspreid; intermitterend; huidveranderingen door krabben (bijv. oedeem, ontstaan van papels, vervellen, lichenificatie, lekken/korsten); orale interventie geïndiceerd; beperkend instrumentele ADL | Intens of wijdverspreid; constant; beperkend voor zelfzorg ADL of slapen; orale corticosteroiden of immunosuppressieve behandeling geïndiceerd   | -  | -          |

# Wanneer moet een toediening van ipilimumab worden uitgesteld?

---

Stel de toediening van ipilimumab uit bij patiënten met de volgende iARs:

- graad 2 diarree of colitis die niet onder controle gebracht kan worden met medische interventie, die aanhoudt (5-7 dagen) of opnieuw optreedt.
- graad 2 stijging van ASAT, ALAT of totaal bilirubine
- graad 3 huiduitslag of graad 2 verspreide/intense pruritus onafhankelijk van etiologie
- graad 3 of 4 endocriene bijwerkingen, die niet onder controle gebracht kunnen worden met hormoonvervangings therapie of immunosuppressieve therapie
- graad 2 onverklaarbare motorische neuropathie, spierzwakte of sensorische neuropathie (die meer dan 4 dagen aanhoudt)
- andere graad 2-bijwerkingen (met uitzondering van matige infusiereacties, indien nauwlettend gemonitord)

# Wanneer moet de behandeling met ipilimumab definitief worden gestaakt?

---

Stak de behandeling met ipilimumab definitief bij patiënten met de volgende iARs:

- graad 3 of 4 diarree of colitis
- graad 3 of 4 stijgingen van ASAT, ALAT of totaal bilirubine
- graad 4 huiduitslag (waaronder Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse) of graad 3 pruritis
- graad 3 of 4 motorische of sensorische neuropathie
- graad 3 of 4 immuungerelateerde reacties (met uitzondering van graad 3-4 endocrinopathieën die onder controle gebracht zijn met hormoonvervangende therapie of graad 3 huiduitslag)
- $\geq$  graad 2 immuungerelateerde oogaandoeningen die NIET reageren op topische immunosuppressieve therapie
- ernstige infusiereacties

Voor het behandelen van deze bijwerkingen kan ook systemische behandeling met hooggedoseerde corticosteroïden nodig zijn als deze mogelijk of aangetoond immuungerelateerd zijn (zie de Samenvatting van Productkenmerken).

# Patiëntenbrochure en Waarschuwingskaart voor de patiënt

Het is belangrijk om de Patiëntenbrochure aan iedere patiënt te geven die voor het eerst behandeld wordt met ipilimumab en aan patiënten die om een nieuw exemplaar vragen. U kunt de Patiëntenbrochure gebruiken om de behandeling met ipilimumab te bespreken.

De Patiëntenbrochure zal de patiënten helpen hun behandeling te begrijpen en te begrijpen wat zij moeten doen als ze bijwerkingen ervaren (bijv. irARs). Daarnaast bevat het een **Waarschuwingskaart voor de patiënt met contactinformatie, die patiënten altijd bij zich moeten dragen.**



# Checklist voor afspraken met de patiënt

---

## Eerste bezoek

- **Controleer** relevante laboratoriumtests.
- **Controleer** op tekenen en symptomen van irARs alsmede de medische voorgeschiedenis.
- **Geef** de Patiëntenbrochure en bespreek de behandeling met de patiënt. Vul de Waarschuwingskaart voor de patiënt in en vertel de patiënt deze altijd bij zich te dragen.
- **Vertel de patiënt niet zelf symptomen te behandelen, zelfs als deze mild zijn, en om onmiddellijk contact op te nemen met hun behandelend arts als zij een bijwerking hebben of als een bijwerking verergert. Sommige bijwerkingen kunnen snel verergeren als ze niet behandeld worden.**
- **Herinner de patiënt eraan dat vroege diagnose en de juiste behandeling van groot belang zijn om het risico op levensbedreigende complicaties te minimaliseren.**

## Elk volgend bezoek

- **Controleer** relevante laboratoriumtests.
- **Controleer** op tekenen en symptomen van irARs.
- **Herinner** de patiënt eraan symptomen niet zelf te behandelen.
- **Herinner** de patiënt eraan om direct contact met u op te nemen als hij/zij een bijwerking ervaart, zelfs als deze mild is, omdat sommige snel kunnen verergeren indien zij niet behandeld worden.
- **Herinner** de patiënt eraan dat vroege diagnose en de juiste behandeling van groot belang zijn om het risico op levensbedreigende complicaties te minimaliseren.

**Het is belangrijk om de patiëntenbrochure aan iedere patiënt te geven die voor het eerst behandeld wordt met ipilimumab en aan patiënten die om een nieuw exemplaar vragen.**

U kunt de Patiëntenbrochure gebruiken om de behandeling met ipilimumab te bespreken.

# NOTITIES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# NOTITIES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



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

De risicominimalisatiematerialen zijn beschikbaar op [www.bms-arma.nl/yervoy](http://www.bms-arma.nl/yervoy) en [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

Een interactieve versie van de informatie in deze brochure is te raadplegen op:  
<http://pwa.ltd/yervoy-hcp-NL>



U kunt extra kopieën van het risicominimalisatiemateriaal voor ipilimumab opvragen via:

**Bristol-Myers Squibb B.V.**

e-mail: [safety\\_netherlands@bms.com](mailto:safety_netherlands@bms.com)

**Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb.** 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)

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product:

**Bristol-Myers Squibb B.V.**

e-mail: [medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)

telefoonnummer: 030 - 3002 222

