

Fortbildung

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen am Beispiel von Nivolumab und Ipilimumab



Wissenswertes zur Nutzung


1. Was muss ich wissen? →

2. Anwendung →



Grundlegendes zur Nutzung des Slide Decks

1. Was sollte ich wissen?



- Das Slide Deck „Sicherer Umgang mit Immunologischen Substanzen“ dient der **Information, Aufklärung und Schulung**.
- Die Inhalte des Slide Decks sollen das Erkennen und den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen, die im Rahmen der IO-Therapie auftreten können, schulen.
- Ziel ist es, für das potentielle Auftreten von Nebenwirkungen bei der IO-Therapie zu sensibilisieren, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Wissenswertes zur Anwendung

2. Anwendung



- Das Slide Deck ist zur Präsentation über einen Beamer oder Screen konzipiert und bietet zur vereinfachten Navigation zusätzliche, ergänzende Verlinkungen auf weiterführende Inhalte oder Slides.
- Das Slide-Deck kann im Ganzen oder in Teilen genutzt werden. Bei einer Teilnutzung ist zu beachten, dass die integrierten Verlinkungen ggf. nicht mehr funktionieren.

Übersicht zu Buttons und Verlinkungen

2. Anwendung



Zurück zur Übersicht

Über das Anklicken der drei Balken am rechten, oberen Rand jeder Seite gelangt man zurück zur übergeordneten Menü-Übersicht.



Zurück zum Haupt-Menü

Über das Anklicken des „Home-Icons“ rechts am rechten, oberen Rand jeder Seite gelangt man zurück zum Inhalts-Menü der Präsentation.



Textfelder öffnen

Über das Anklicken der mit Pfeilen gekennzeichneten Flächen öffnen sich weitere Inhalte.



Link

Link zu weiterführenden Informationen

Unterstrichene und farblich gekennzeichnete Texte verlinken bei Klick auf entsprechende, weiterführende Informationen oder Dokumente.



Verlinkung auf vorige oder nächste Seite

Der Klick auf den grauen Pfeil im unteren, rechten Seitenbereich führt auf die vorhergehende bzw. nächstfolgende Seite.



+ Inhalte

Sicherer Umgang mit
immunonkologischen
Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln >

02 Daran gedacht? >

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02 Daran gedacht?

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02 Daran gedacht?

Therapien im Überblick

Therapie	Chemotherapie	I-O Monotherapien	Zielgerichtete Therapien	I-O Kombinationstherapie
Ziel	Sich schnell teilende Zellen, Tumorzellen und normale Zellen	Immunsystem	Spezifische Moleküle, die in Tumorwachstum involviert sind	Immunsystem und spezifische Moleküle, die in Tumorwachstum integriert sind
Nebenwirkungen	Divers, aufgrund unterschiedlicher Therapien	Einzigartige NW, aufgrund der Aktivierung des Immunsystems	Spiegeln die Rolle des Targets wider	(Je nach Art der Kombinationstherapie) Spiegeln die Rolle des Targets wider, sowie einzigartige NW, aufgrund der Aktivierung des Immunsystems

Galluzzi, L., et al., Nat Rev Clin Oncol 17, 725–741 (2020)

Therapien im Überblick

Therapie

Chemotherapie

I-O Monotherapien

Zielgerichtete
Therapien

I-O
Kombinationstherapie



Unterschiedliches Spektrum an Nebenwirkungen

Manche NW unter I-O Therapie ähneln NW der anderen Therapien

Aber NW können unterschiedliche Ursachen haben
Beispiele: Diarrhö/Kolitis, Fatigue, Juckreiz/Rash, Endokrinopathien

Andere Strategien zum NW-Management notwendig

Nebenwirkungen

Eine ganzheitliche Betrachtung des Patienten / der Patientin ist wichtig

- Traditionelle Bildgebung
- Leistungsfähigkeit
- Tumor-assoziierte Symptome
- Auffälligkeiten in laboranalytischen Untersuchungen
- Tumorlast, Biopsie-Befunde



Vesely et al., Ann Rev Immunol 2011, 29: 235

Wichtige Punkte für das Therapiemanagement unter IO-Therapie

Herausforderung

- Unterscheidung Symptome und Beschwerden, aufgrund von Tumor oder von Nebenwirkungen
- **Bildgebung** für die Verlaufskontrolle **reicht** als alleiniges Instrument **nicht mehr aus**



Fragen, die sich daraus ergeben

- **Wie erfasse ich das Allgemeinbefinden?**
- **Wie kann ich das Allgemeinbefinden im Verlauf darstellen?**

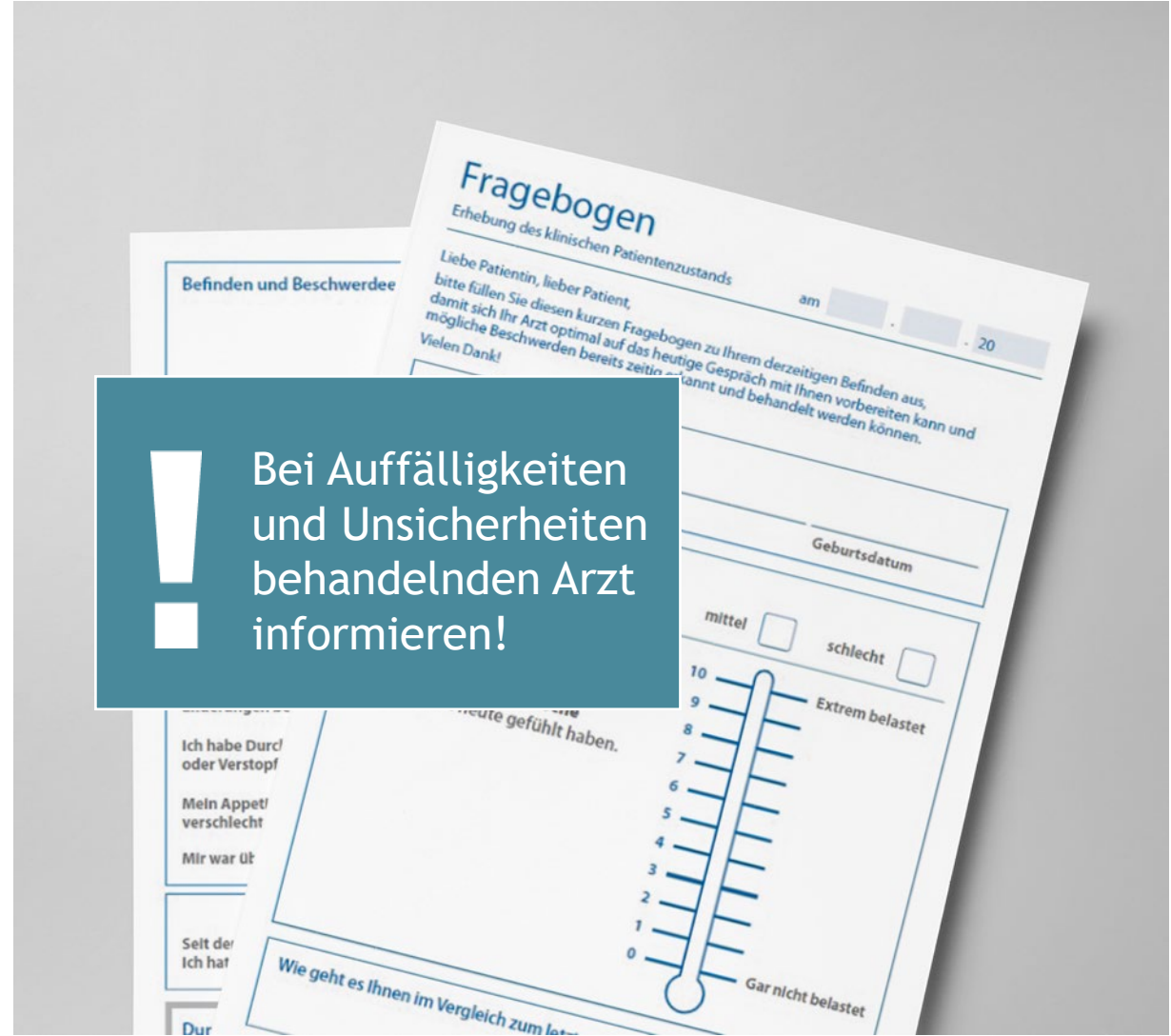


Vesely et al., Ann Rev Immunol 2011, 29: 235

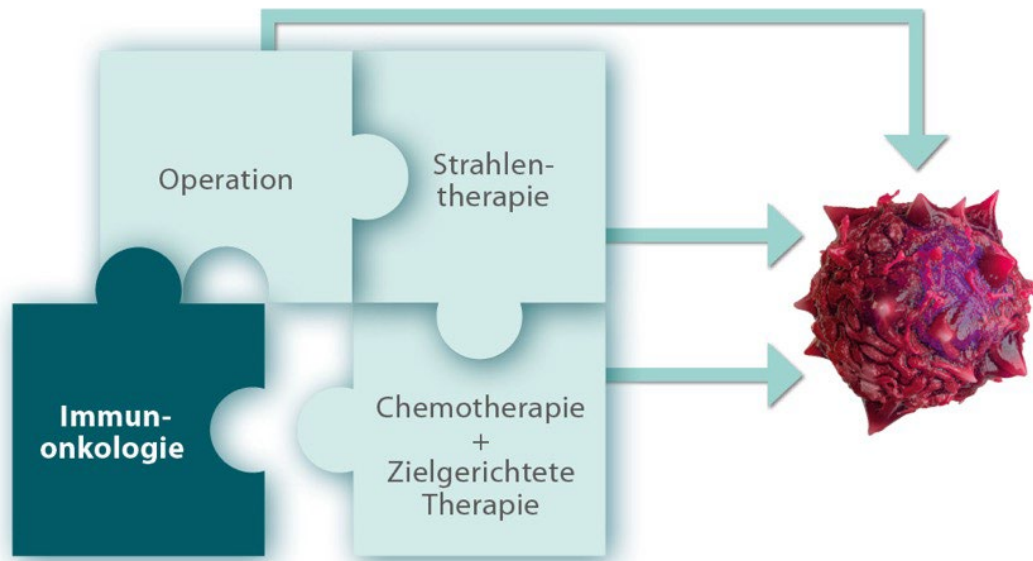
Fragebogen: Erhebung des klinischen Patientenzustands

Download Fragebogen digital

The digital form is divided into two main sections. The left section, titled 'Fragebogen', includes a header for 'Erhebung des klinischen Patientenzustands' with a date field. It contains a patient information section with fields for 'Vorname', 'Name', and 'Geburtsdatum'. Below this is a section for 'Wie fühlen Sie sich heute?' with radio buttons for 'gut', 'mittel', and 'schlecht'. A thermometer graphic is used for a 10-point scale from 'Gar nicht belastet' (0) to 'Extrem belastet' (10). The right section, titled 'Befinden und BeschwerdeEinstufung', lists various symptoms such as 'Ich habe Schmerzen', 'Ich habe Luftnot', 'Ich habe Husten', etc., each with a 5-point Likert scale from 'kein' to 'stark'. It also includes a section for 'Mein Befinden hat sich seit dem letzten Arzt-Termin' with options for 'verbessert', 'nicht verändert', and 'verschlechtert'. A 'PDF' icon is located at the bottom right of the form.



Immunonkologie - eine wichtige Säule der Krebsbehandlung



Die Immunonkologie mittels Checkpoint-Modifikation als innovatives therapeutisches Behandlungskonzept¹

- Die konventionellen onkologischen Ansätze sind **direkt** gegen den Tumor gerichtet²
- Bei der Immunonkologie wird die **natürliche Fähigkeit des eigenen Immunsystems genutzt**, um den Krebs zu bekämpfen²

DeVita and Rosenberg, N Eng J Med 2012, 366: 2207; Borghaei et al., Eur J Pharmacol 2009, 625: 41.

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02 Daran gedacht?

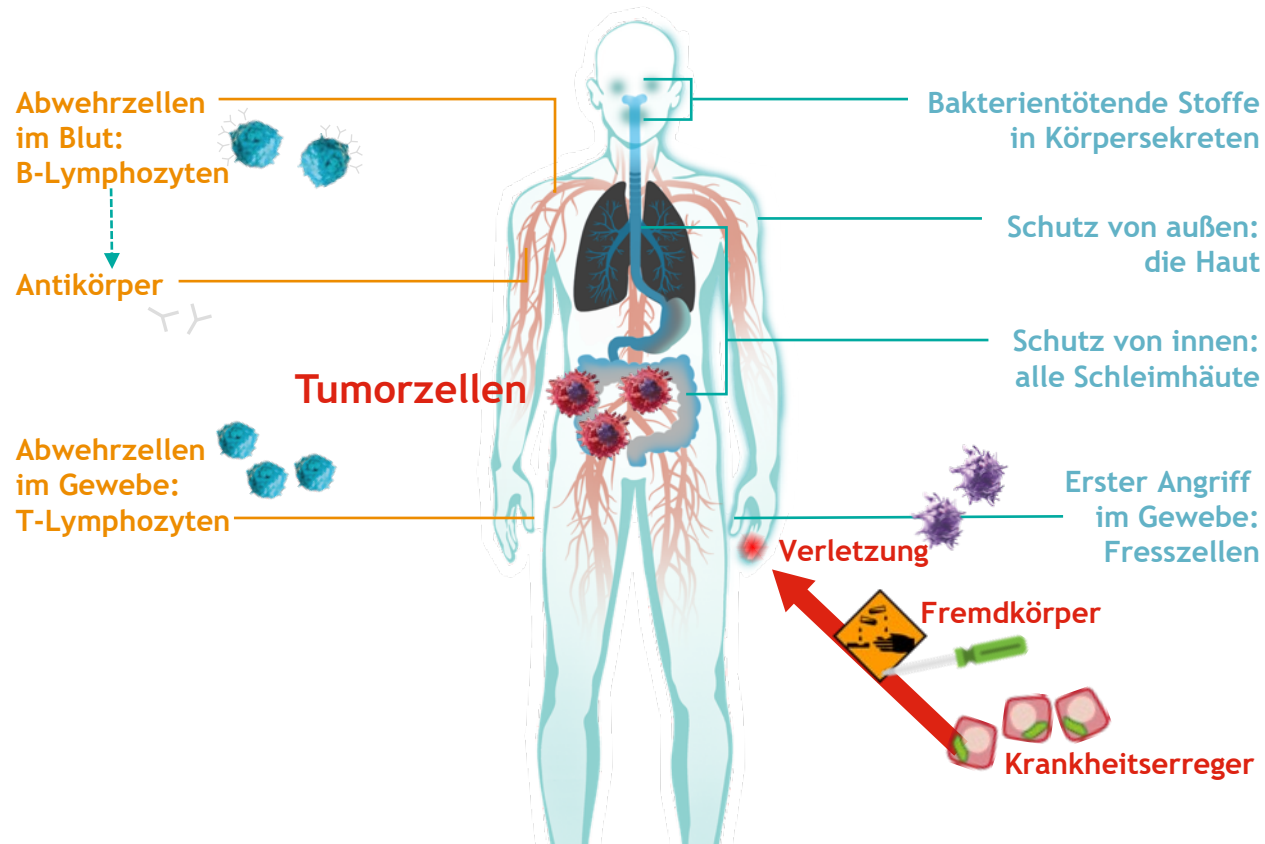
Abwehrmechanismen im Überblick

Voraussetzung:

Unterscheidung zwischen körpereigenen und fremd z.B. anhand von Oberflächenstrukturen (Antigenen)

Erworbene Abwehr

- Spezifisch
- Langsam
- Anpassungsfähig
- Aktivierung: Aufnahme des Antigens von einer Fresszelle und Präsentation an Lymphozyten

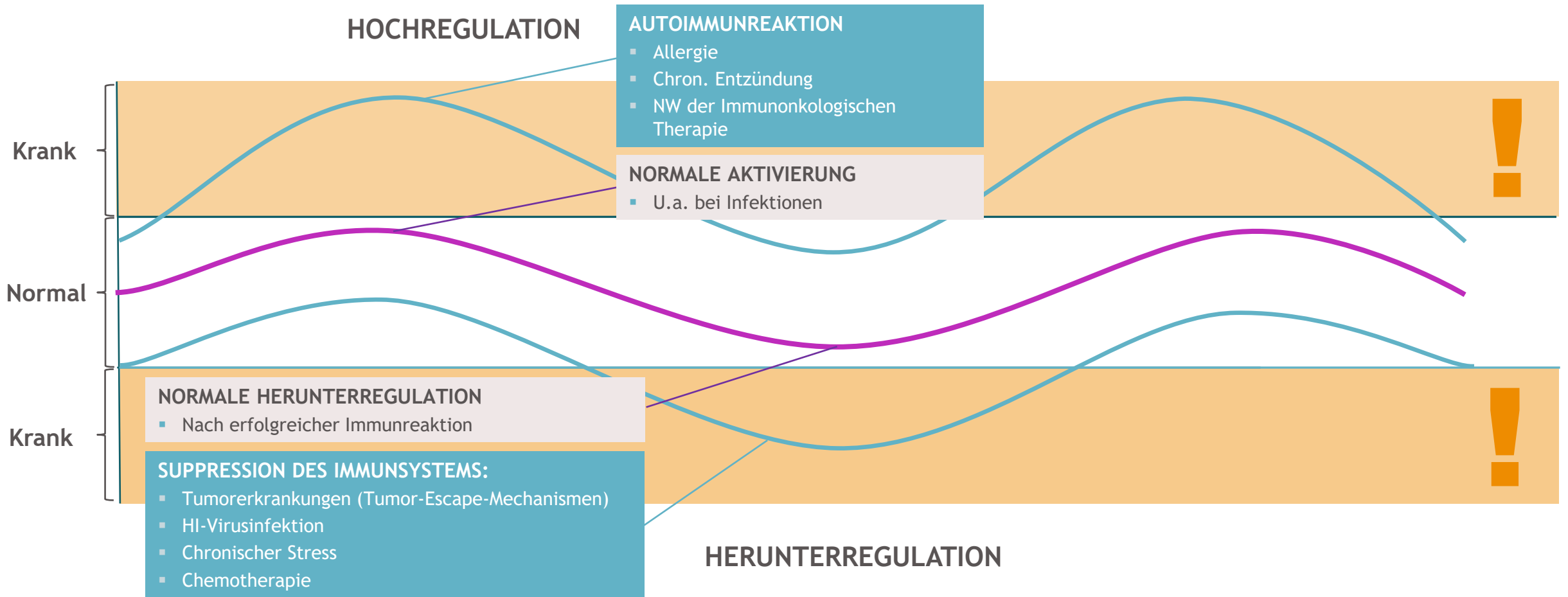


Angeborene Abwehr

- Unspezifisch
- Schnell
- Nicht anpassungsfähig
- „Erste Verteidigungslinie“

Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway Immunologie. SpringerSpektrum, Berlin, 2018

Hoch- und Herunterregulation des Immunsystems



Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway Immunologie. SpringerSpektrum, Berlin, 2018

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

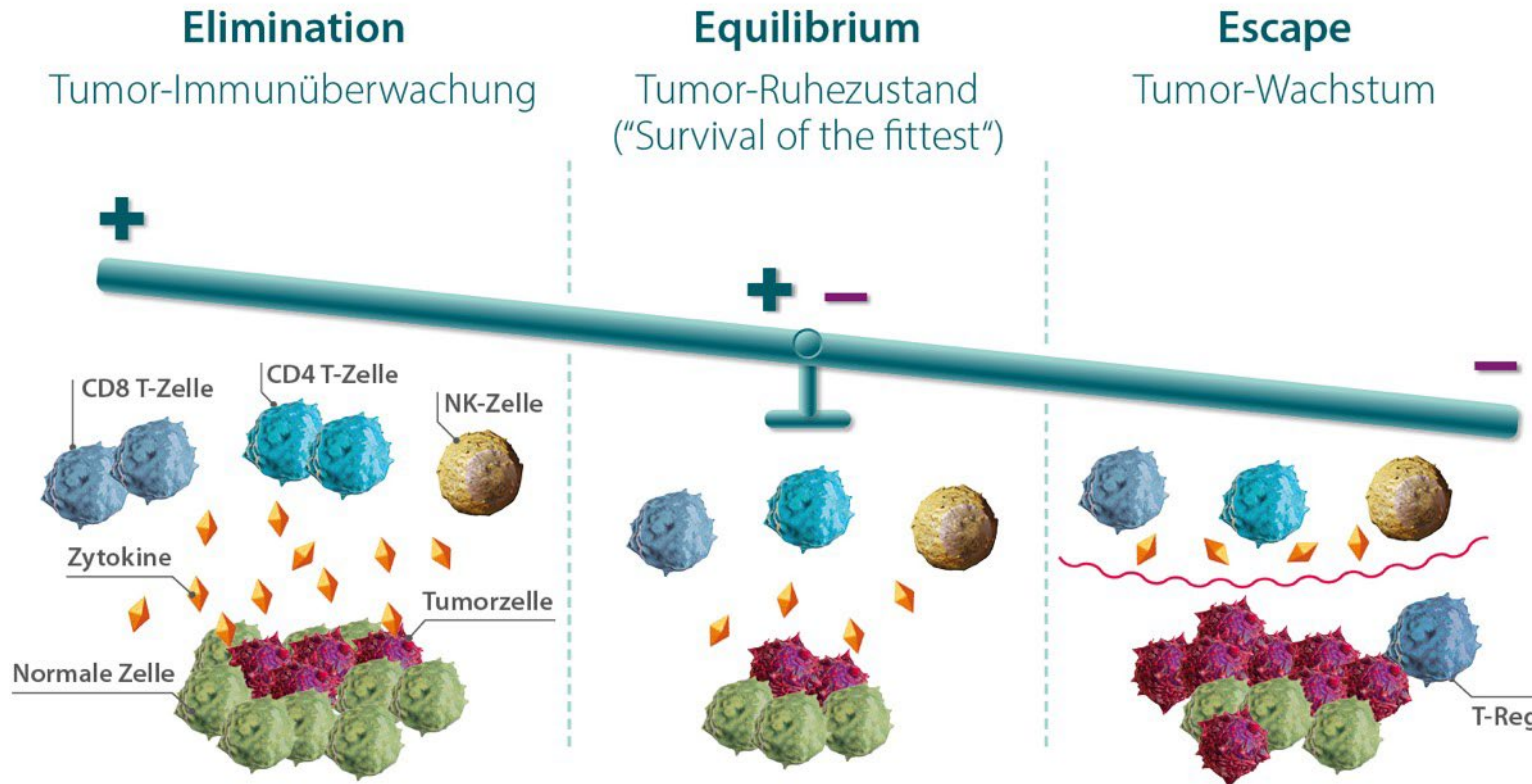
Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02 Daran gedacht?

Immunsystem und Krebs: Der Prozess des Immunoediting

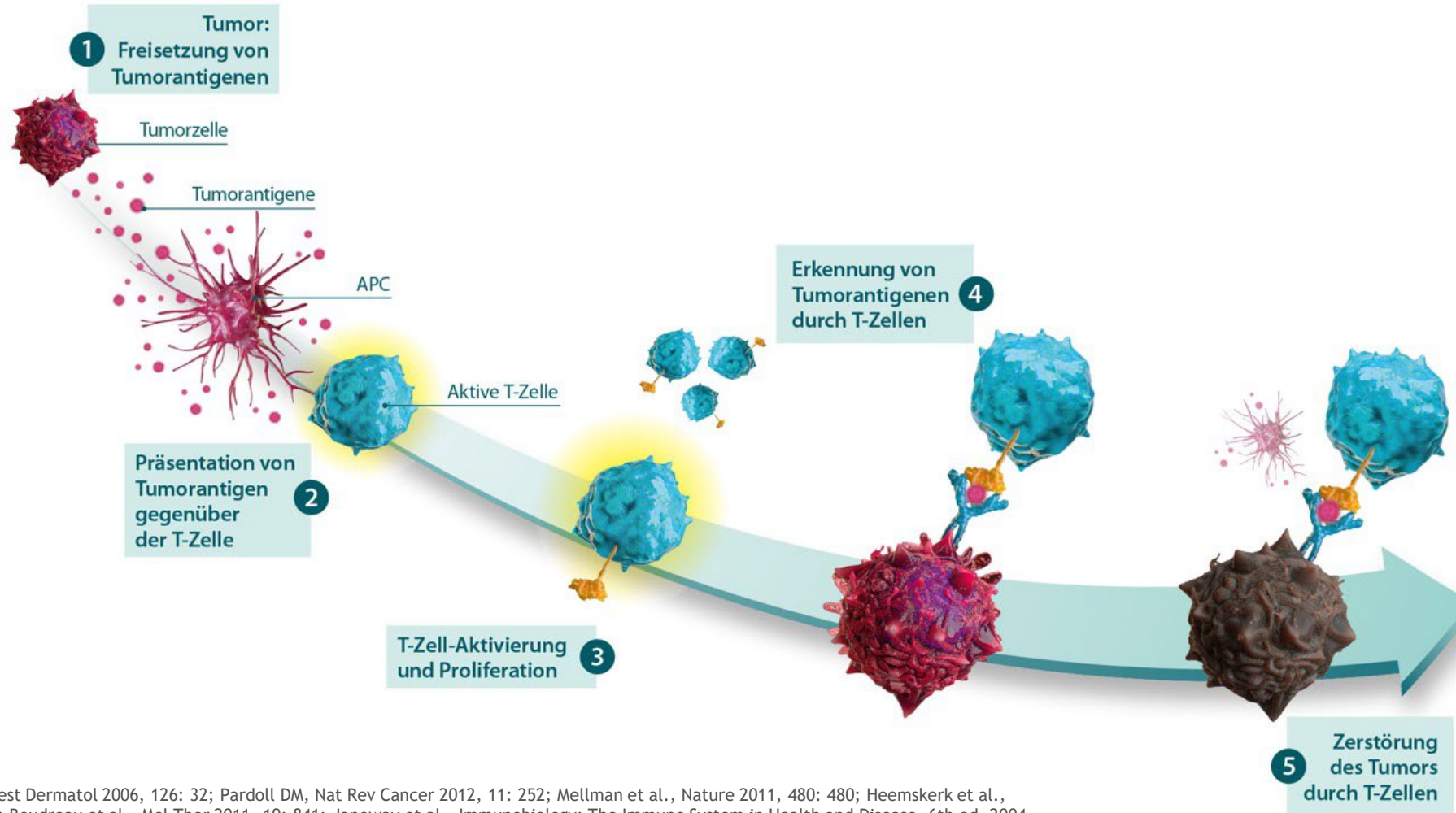


Die drei "E" des Immunoediting ...

... beschreiben die Prozesse der Tumorkontrolle durch das Immunsystem und wie der Tumor dieser Kontrolle entkommt.

1. DeVita and Rosenberg, N Eng J Med 2012, 366: 2207; 2. Borghaei et al., Eur J Pharmacol 2009, 625: 41.

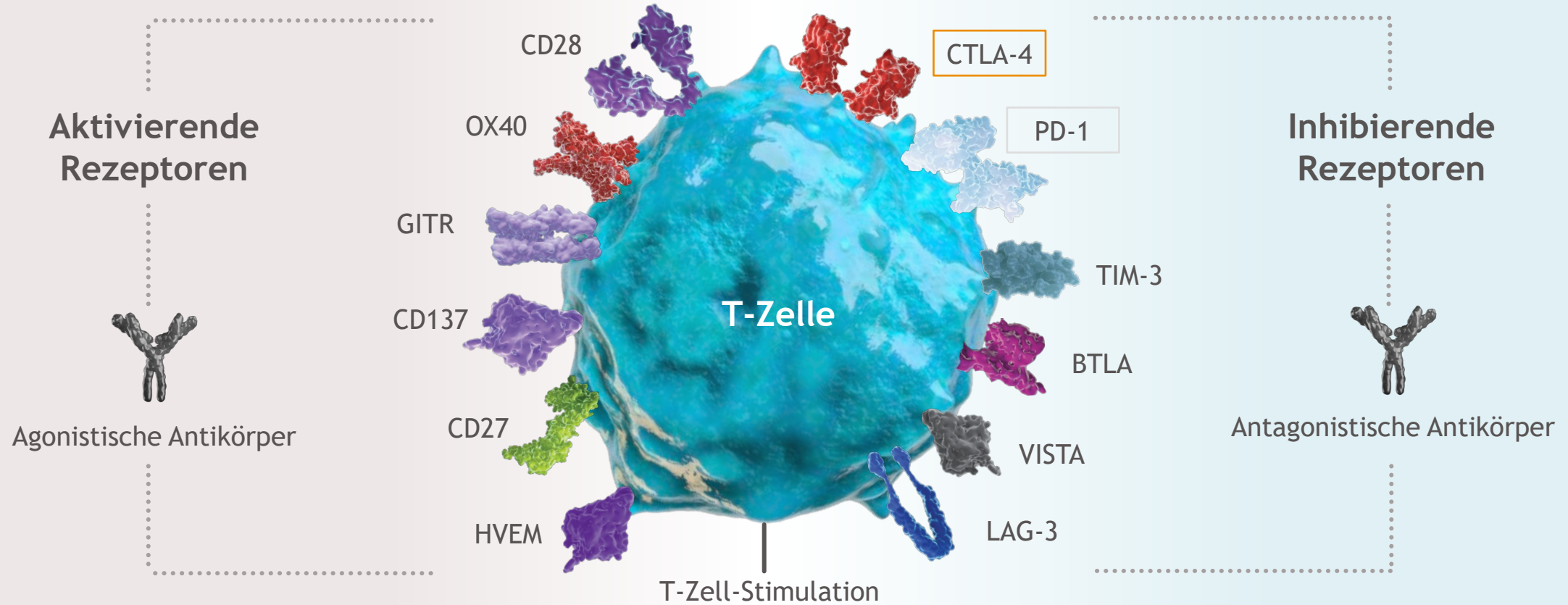
Ablauf einer normalen antitumoralen T-Zell-Antwort



Andersen et al., J Invest Dermatol 2006, 126: 32; Pardoll DM, Nat Rev Cancer 2012, 11: 252; Mellman et al., Nature 2011, 480: 480; Heemskerk et al., EMBO J 2013, 32: 194; Boudreau et al., Mol Ther 2011, 19: 841; Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 6th ed, 2004.

Immuncheckpoint-Modulatoren

Die Bindung monoklonaler Antikörper an Immuncheckpoint-Rezeptoren kann die T-Zellaktivität erhöhen*,¹



* Auswahl von Checkpointinhibitoren. Kein Anspruch auf Vollständigkeit.

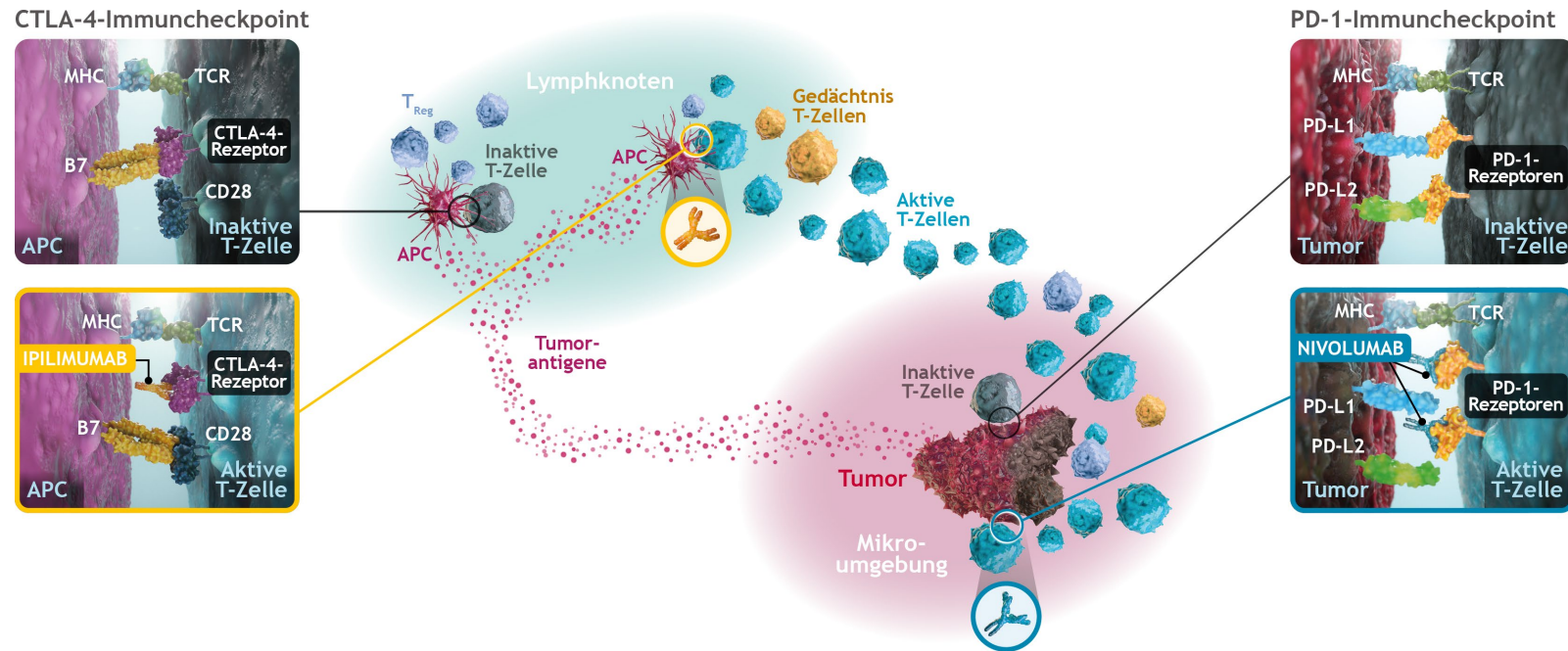
¹ Mellman, et al. Nature 2011. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013. 3. Ruffo E et al. Sem in Immunol 2019;42:101305. 4. Ascierto fll. et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2017; Chicago, IL, USA Poster 9520. 5. Lipson EJ et al. J Clin Oncol 2021 ;39(suppl 5). Abstract 9503.

Nivolumab + Ipilimumab: Ein kluges immunologisches Zusammenspiel¹⁻¹⁴

Ipilimumab (anti-CTLA-4)

Blockade des CTLA-4-Immuncheckpoints ermöglicht eine effektivere Immunantwort durch:

- Stetige Aktivierung neuer T-Zellen
- Bildung von Gedächtnis-T-Zellen
- Verringerung immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen



Nivolumab (anti-PD-1)

Blockade des PD-1-Immuncheckpoints kann *Immune-Escape* von Tumorzellen stoppen:

- Verhinderung der PD-L1-vermittelten Inaktivierung von T-Zellen durch den Tumor

Modifiziert nach Wolchok, Peggs, Blank, Hamanishi, Nurieva¹⁻⁵. APC, Antigen-präsentierende Zelle; CTLA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; MHC, Major Histocompatibility Complex; PD-1, Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1, Programmed Death Ligand 1; PD-L2, Programmed Death Ligand 2; TCR, T-Zell-Rezeptor; T_{reg}, regulatorische T-Zelle. 1. Wolchok J et al. J Clin Oncol, 2013; ASCO Annual Meeting Abstracts 31: 15_suppl. 2. Peggs KS et al. Curr Opin Immunol, 2006; 18(2): 206-13. 3. Blank C et al. Cancer Immunol Immunother, 2007; 56(5): 739-45. 4. Hamanishi J et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2007; 104(9): 3360-5. 5. Nurieva RI et al. Immunol Rev, 2009; 229(1): 88-100. 6. Wei SC et al. Cancer Discov, 2018; 8(9): 1069-1086. 7. Wei SC et al. PNAS, 2019; 116(45): 22699-22709. 8. Pardoll DM. Nat Rev Cancer, 2012; 12(4): 252-264. 9. Rowshanravan B. Blood, 2018; 131(1): 58-67. 10. Weber JS et al. J Immunother, 2012; 35(1): 89-97. 11. Ribas A. N Engl J Med, 2012; 366(26): 2517-2519. 12. Darvin P et al. Exp Mol Med, 2018; 50(12): 1-11. 13. de Coana YP et al. Oncotarget, 2017; 8(13): 21539-21553. 14. Curran MA et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2010; 107(9): 4275-4280.

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01

Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02

Daran gedacht?

→ Nivolumab als Monotherapie

→ Ipilimumab als Monotherapie

→ Nivolumab im Kombinationsansatz

Nivolumab als **Monotherapie** (1/2)



Malignes Melanom: bei Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion als adjuvante Therapie



Malignes Melanom: bei fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Tumoren als Monotherapie



Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen nach vorheriger Chemotherapie



Nierenzellkarzinom: bei fortgeschrittenen Tumoren nach Vortherapie



Urothelkarzinom: bei lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Tumoren nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie



Urothelkarzinom: bei muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC als adjuvante Therapie

Nivolumab als **Monotherapie (2/2)**



Plattenepithelkarzinom des Ösophagus: bei nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Tumoren nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie



Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs: zur adjuvanten Behandlung bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie



Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN): bei rezidierten oder metastasierten Tumoren mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie



Hodgkin-Lymphom: bei rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphomen nach einer autologen Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin

→ Nivolumab als Monotherapie

→ Ipilimumab als Monotherapie

→ Nivolumab im Kombinationsansatz

Ipilimumab als **Monotherapie**



Malignes Melanom: zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren

→ Nivolumab als Monotherapie

→ Ipilimumab als Monotherapie

→ Nivolumab im Kombinationsansatz

Nivolumab im Kombinationsansatz (1/2)



Malignes Melanom: in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit metastasierten oder nicht resezierbaren Tumoren



Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom:

- in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil
- in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen



Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen



Mesotheliom: in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen



Kolorektalkarzinom (CRC): in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie

Nivolumab im **Kombinationsansatz (2/2)**











Adenokarzinome des oberen GI-Trakts (EAC, GEJC, GC): in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren



Plattenepithelkarzinome des Ösophagus:

- in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen
- in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen

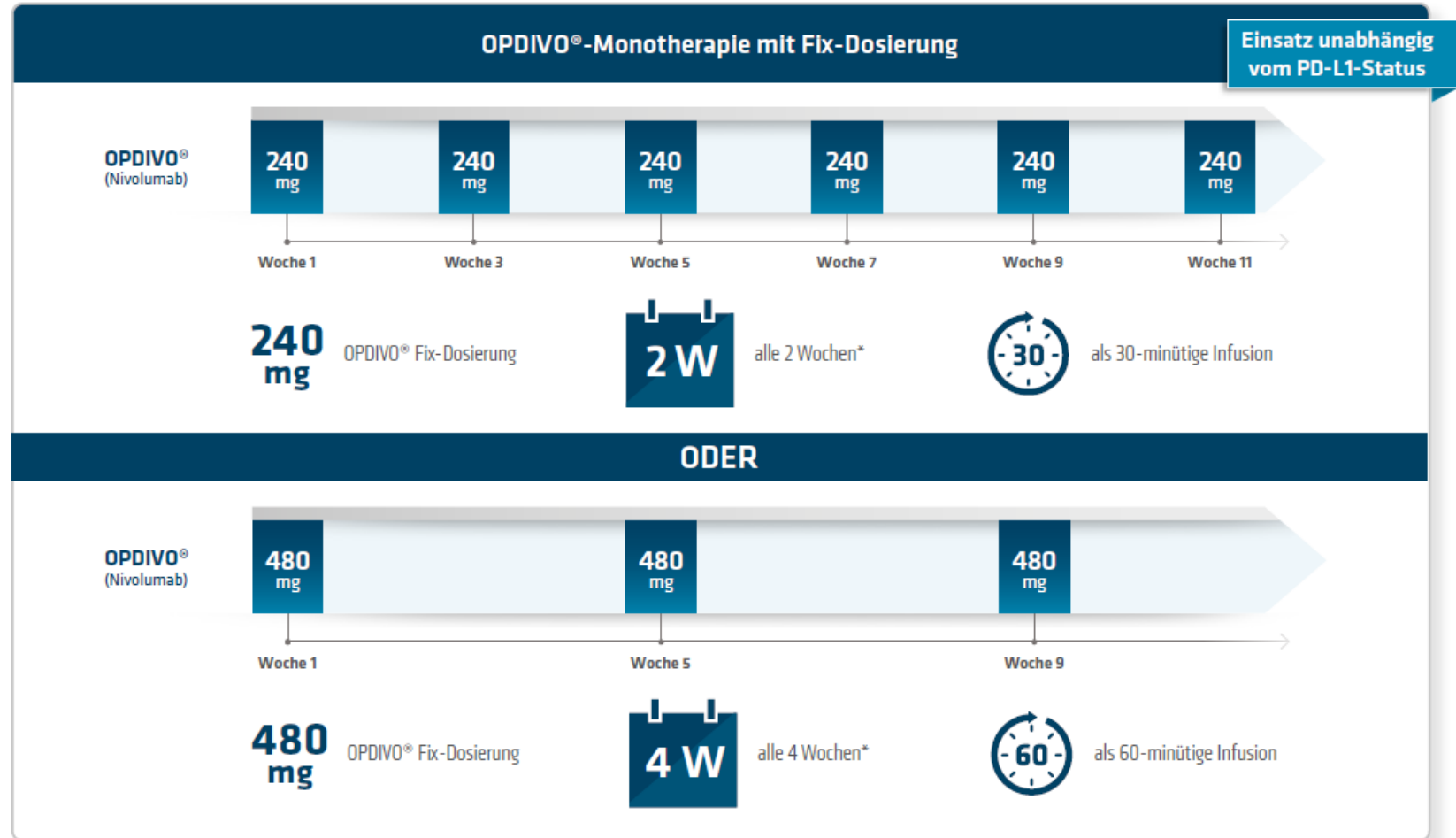
Anwendung und Dosierung

				
Melanom →	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom →	Malignes Pleuramesotheliom →	Nierenzellkarzinom →	Urothelkarzinom →
				
Ösophaguskarzinom →	Adenokarzinome Magen / Ösophagus →	Kolorektalkarzinom →	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich →	Hodgkin-Lymphom →

Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



- Melanom Adjuvant
- Fortgeschrittenes Melanom

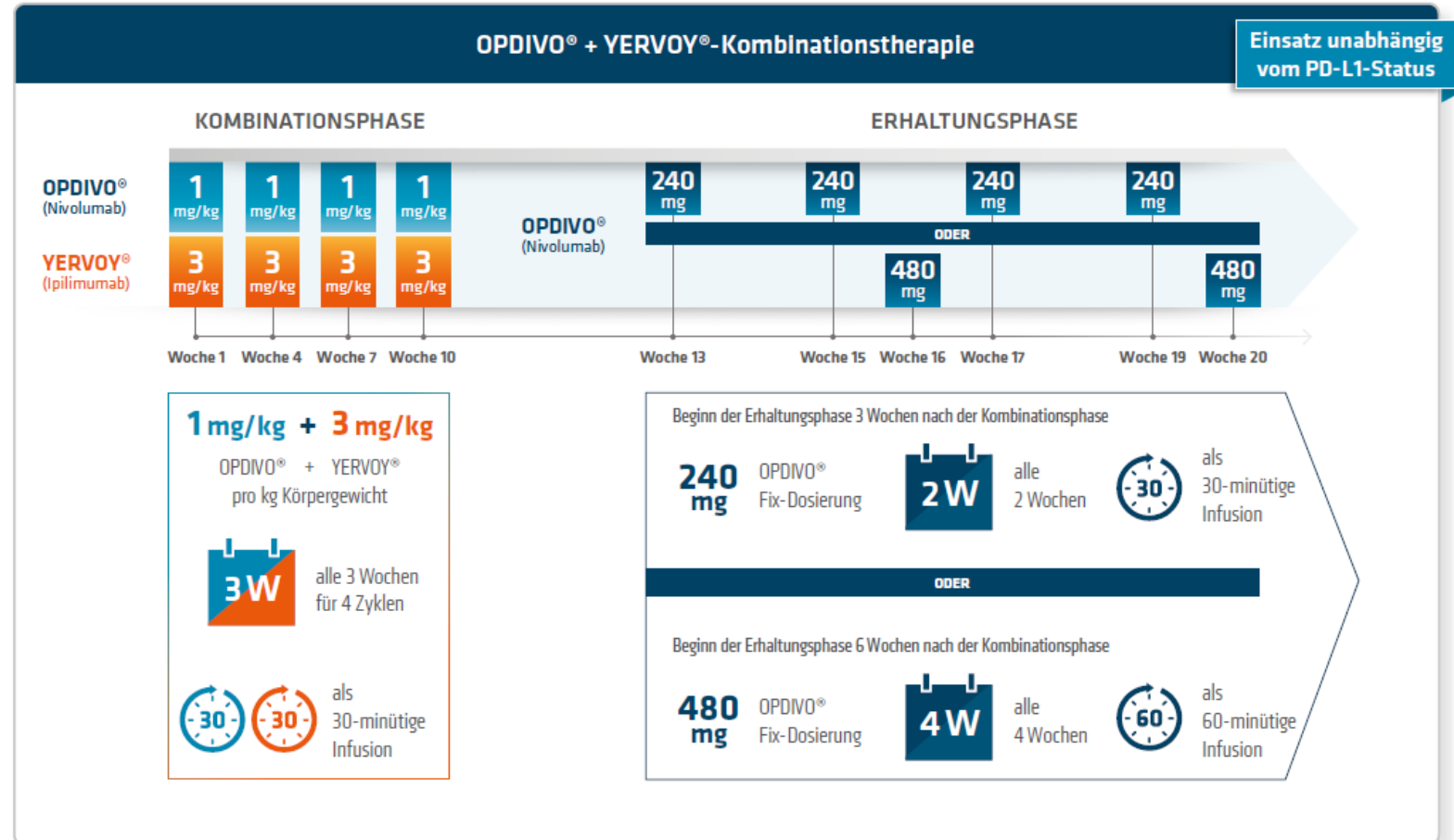


* Bei Melanom Adjuvant ab Stadium III für maximal 1 Jahr.
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Ipilimumab Kombinationstherapie bei ...



- Fortgeschrittenes Melanom



Hinweis zur Anwendung: Wenn OPDIVO® in Kombination mit YERVOY® angewendet wird, soll OPDIVO® zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY® am selben Tag. Bitte verwenden Sie für jede Infusion separate Infusionsbeutel und Filter. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Ipilimumab als **Monotherapie** bei ...



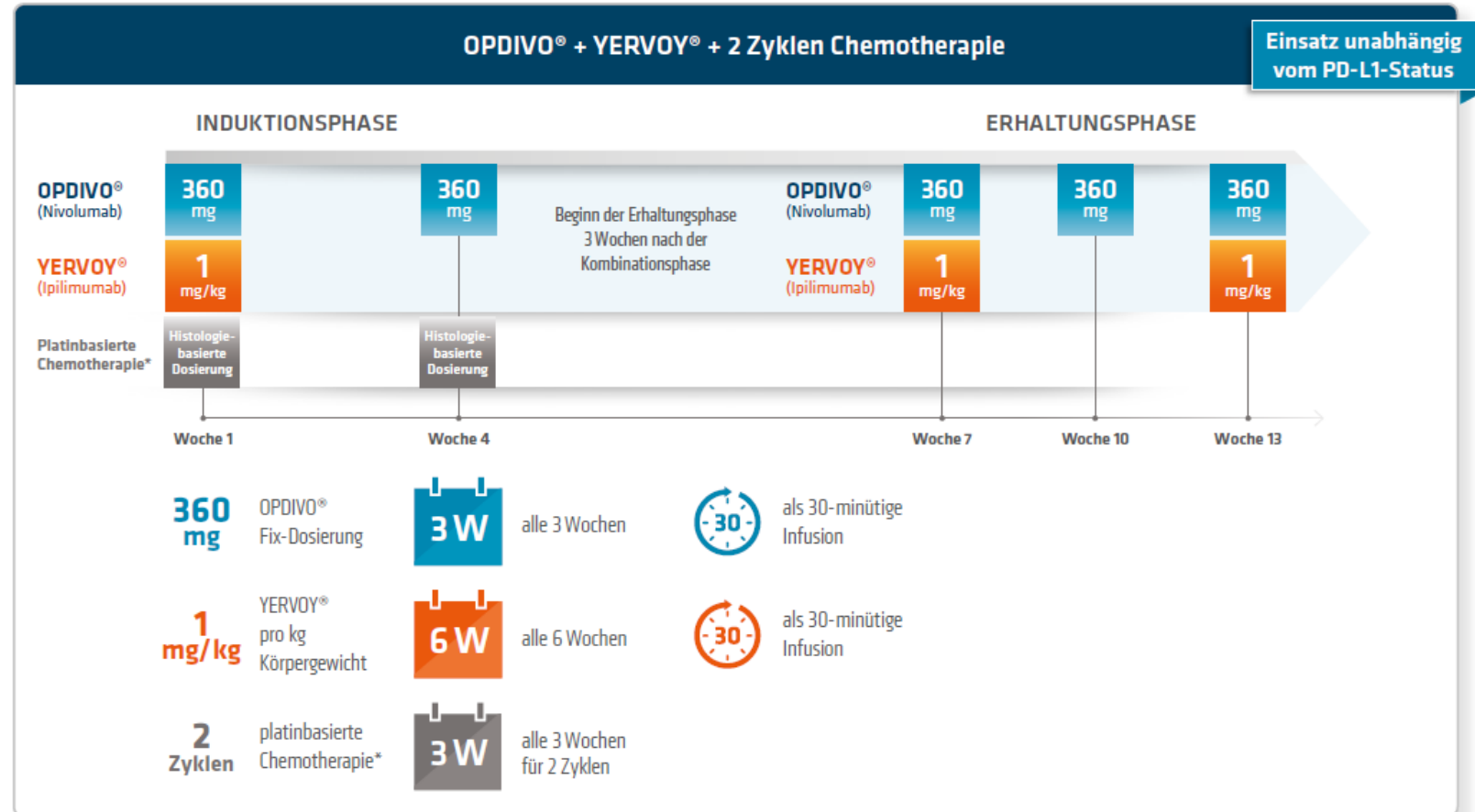
- Fortgeschrittenes Melanom



Nivolumab + Ipilimumab als Kombinationstherapie mit 2 Zyklen CTx bei ...



- 1L NSCLC



Hinweis zur Anwendung: Wenn OPDIVO® in Kombination mit YERVOY® und/oder Chemotherapie gegeben wird, so wird immer zuerst OPDIVO® verabreicht, im Anschluss YERVOY® und zuletzt die Chemotherapie, alles am selben Tag. Bitte verwenden Sie für jede Infusion separate Infusionsbeutel und Filter. * Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden folgende Chemotherapien verwendet: NSQ: Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin; SQ: Paclitaxel + Carboplatin. Gemäß der Zulassung sind Sie bei der Wahl der platinbasierten Chemotherapie jedoch nicht an bestimmte Substanzen gebunden.
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



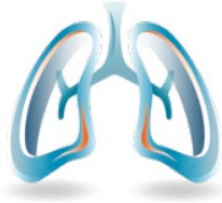
Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



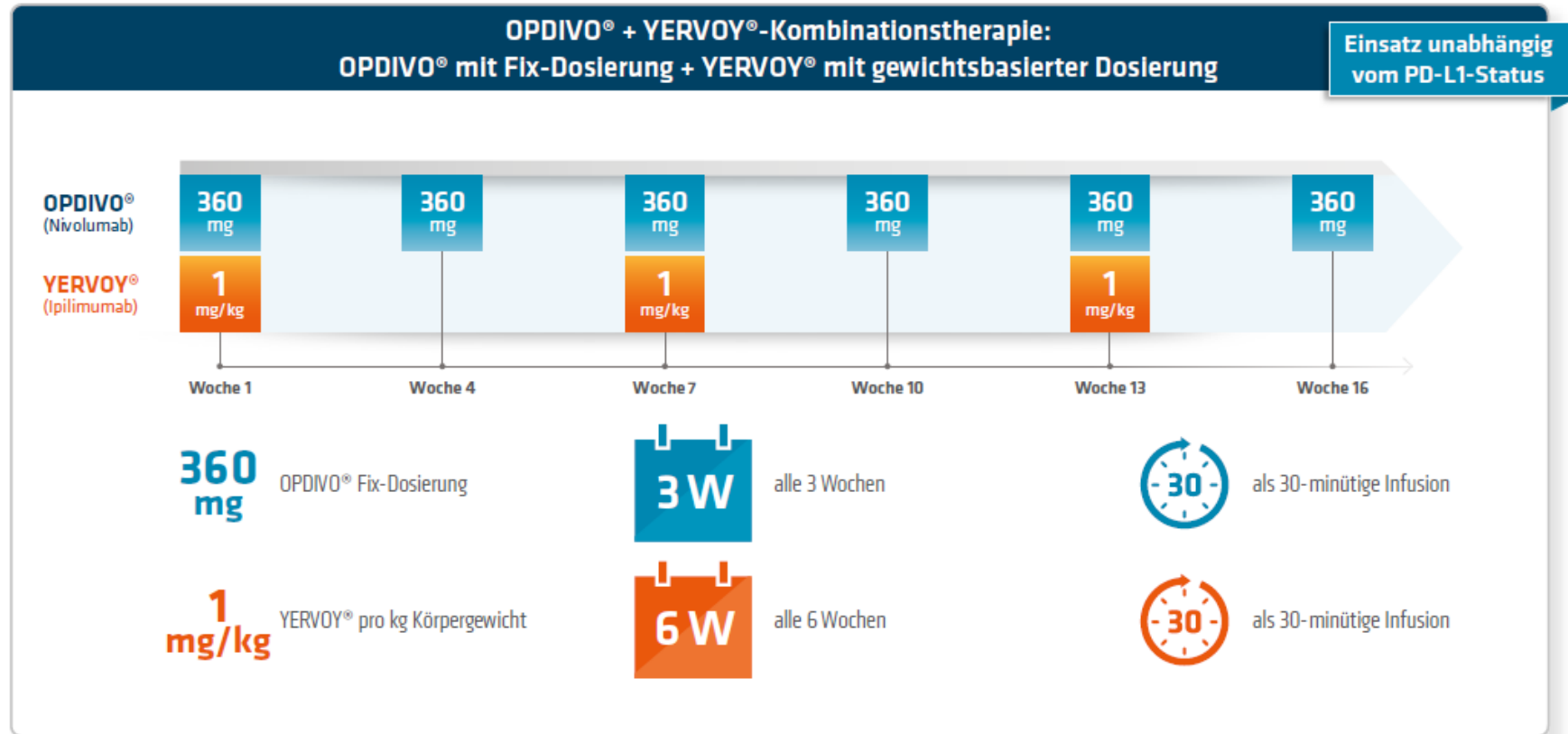
- 2L NSCLC



Nivolumab und Ipilimumab als Kombinationstherapie bei ...



- 1L MPM

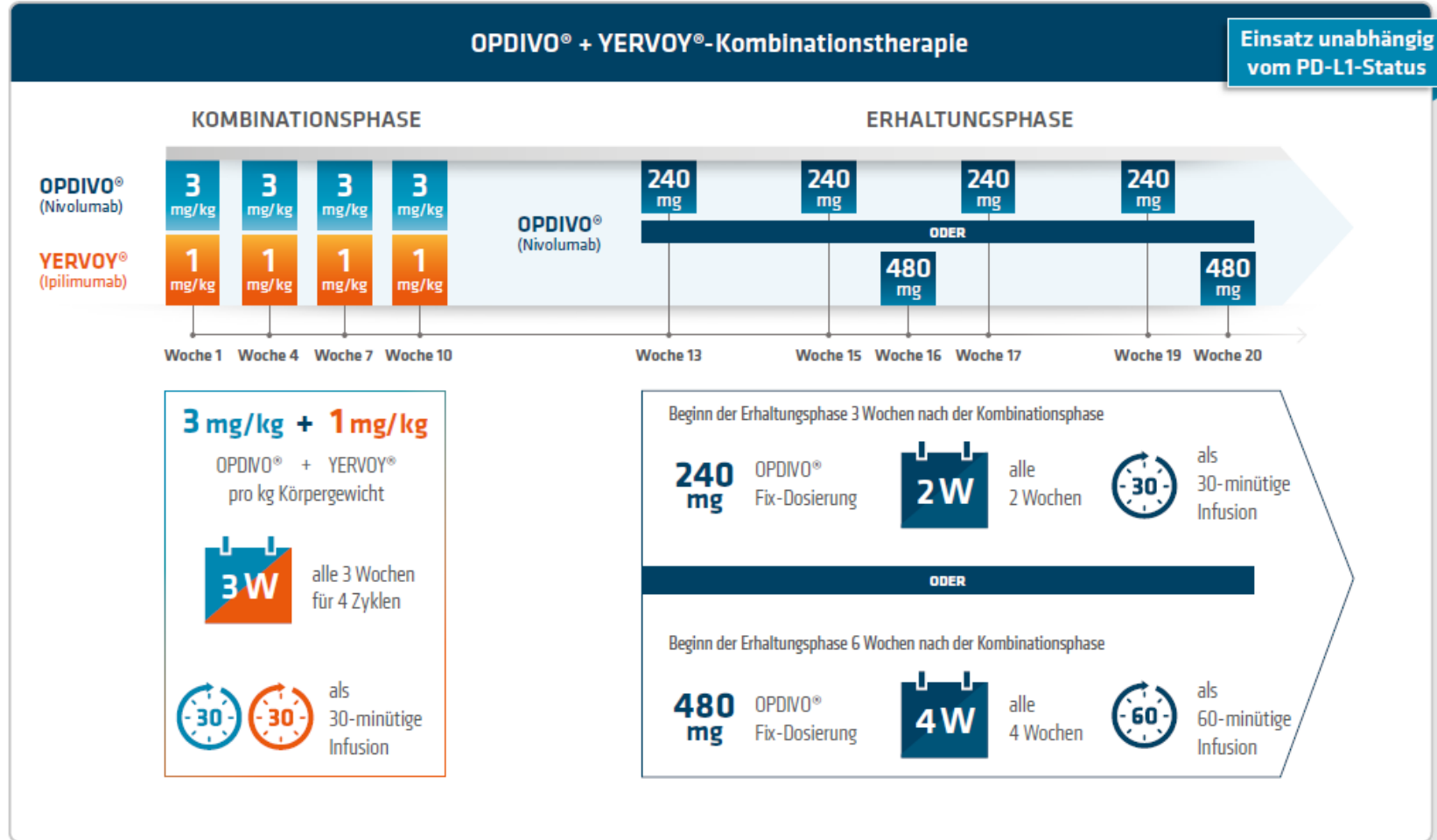


Hinweis zur Anwendung: Wenn OPDIVO® in Kombination mit YERVOY® angewendet wird, soll OPDIVO® zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY® am selben Tag. Bitte verwenden Sie für jede Infusion separate Infusionsbeutel und Filter.
 OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Ipilimumab als Kombinationstherapie bei ...



- 1L RCC

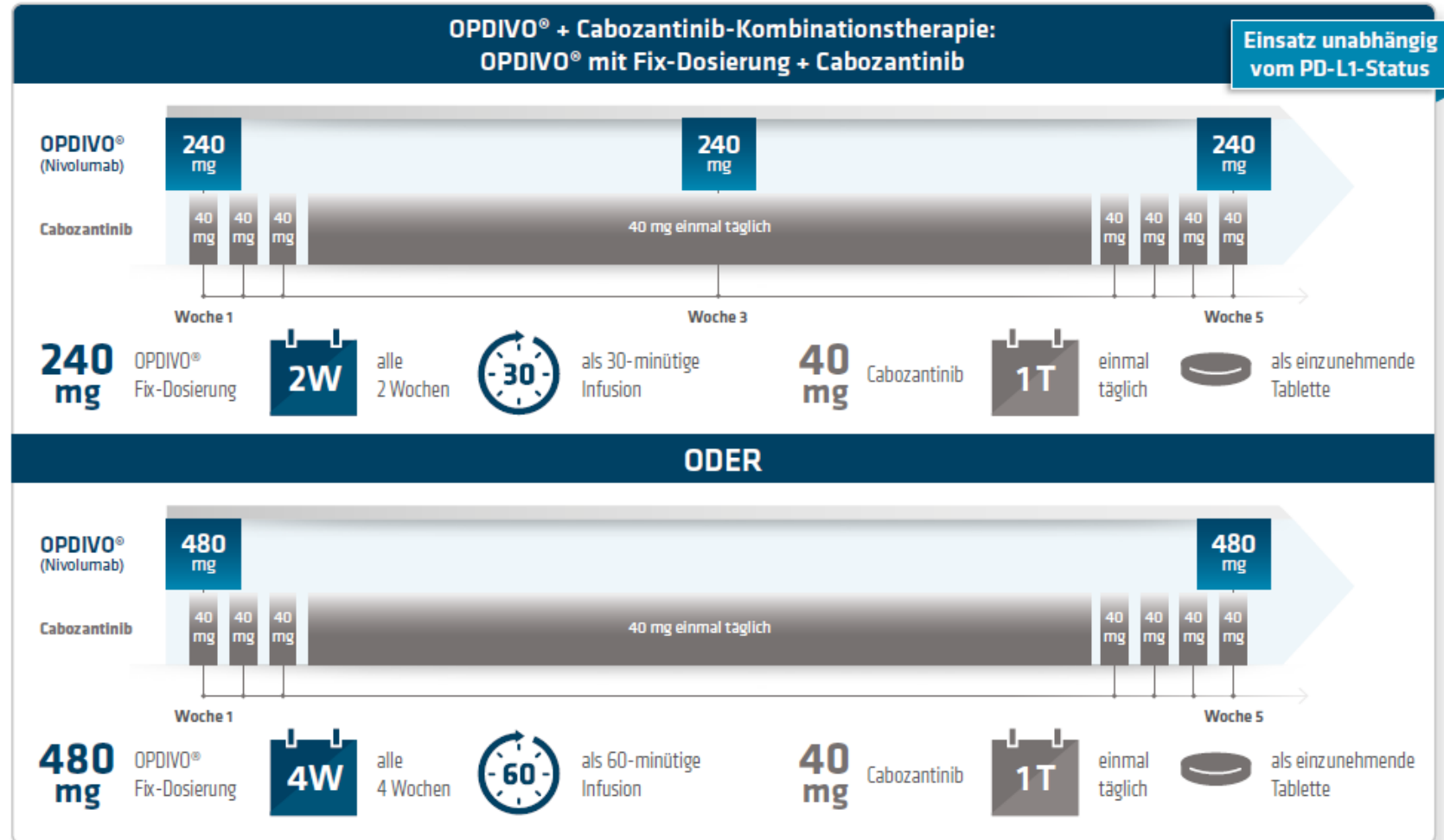


Hinweis zur Anwendung: Wenn OPDIVO® in Kombination mit YERVOY® angewendet wird, soll OPDIVO® zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY® am selben Tag. Bitte verwenden Sie für jede Infusion separate Infusionsbeutel und Filter. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Cabozantinib als Kombinationstherapie bei ...



- 1L RCC



OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab als Monotherapie bei ...



- 2L RCC



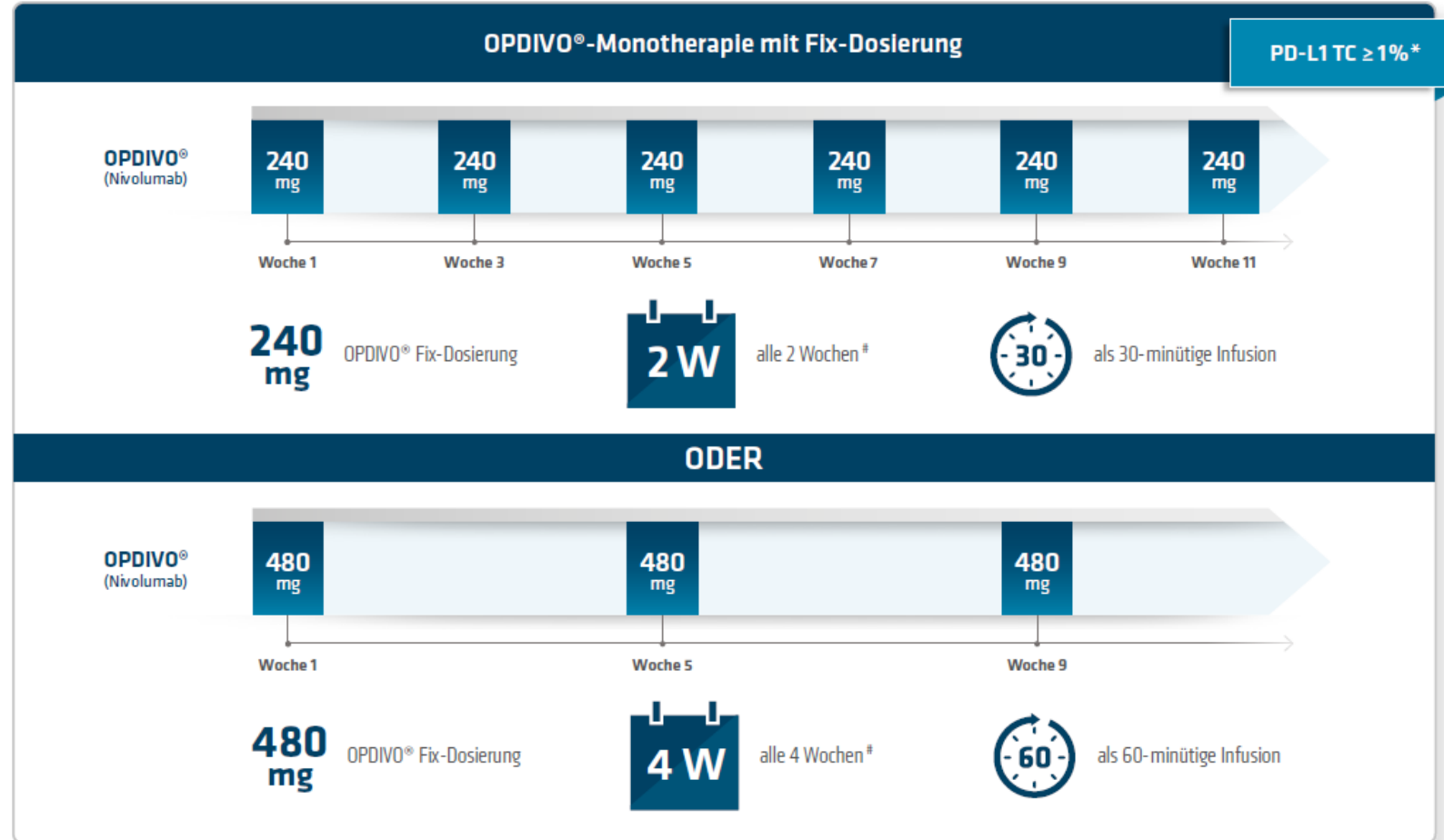
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



- Urothelkarzinom Adjuvant



*PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen). # Bei Urothelkarzinom Adjuvant bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder bis zu 1 Jahr. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



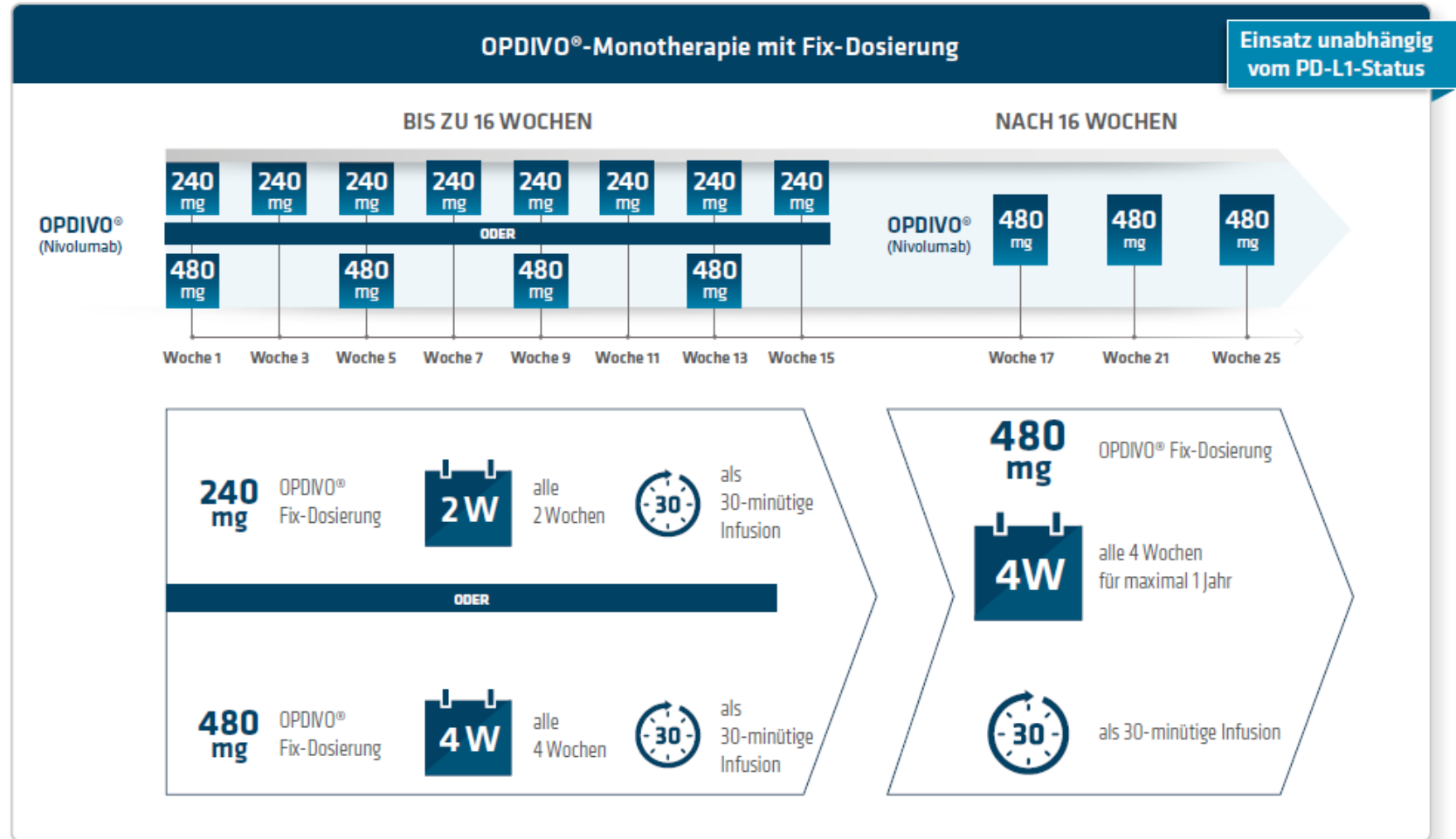
- Urothelkarzinom (nach Platin)



Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



- EC/GEJC
(nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie)
Adjuvant

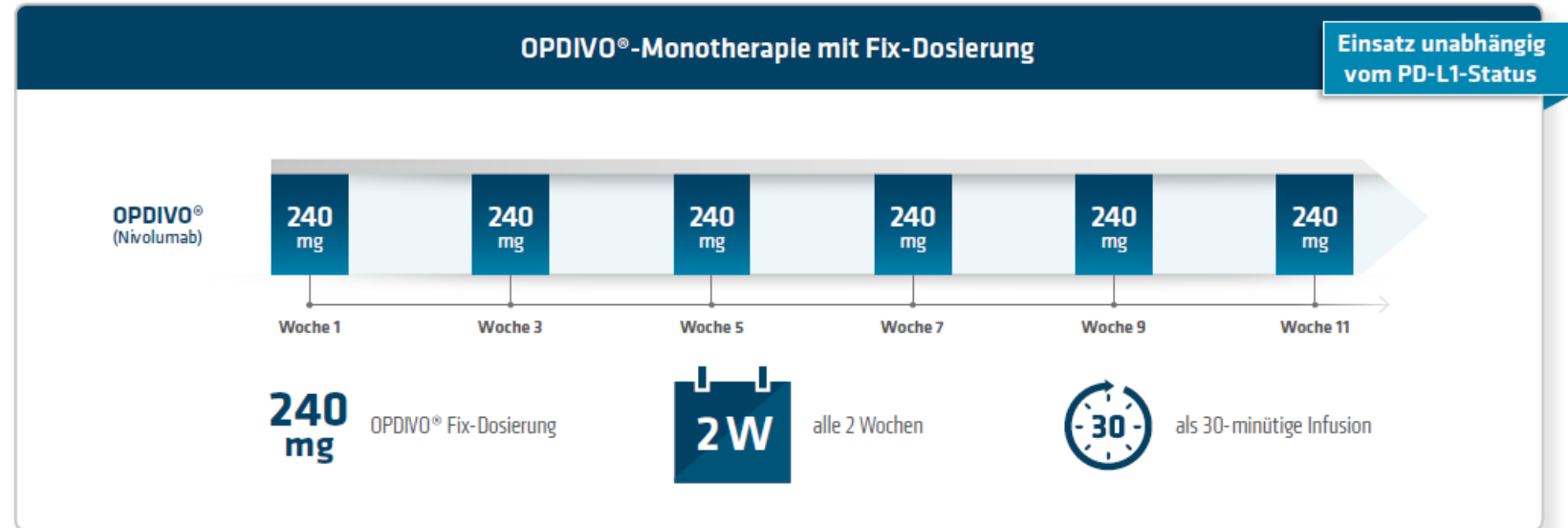


OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



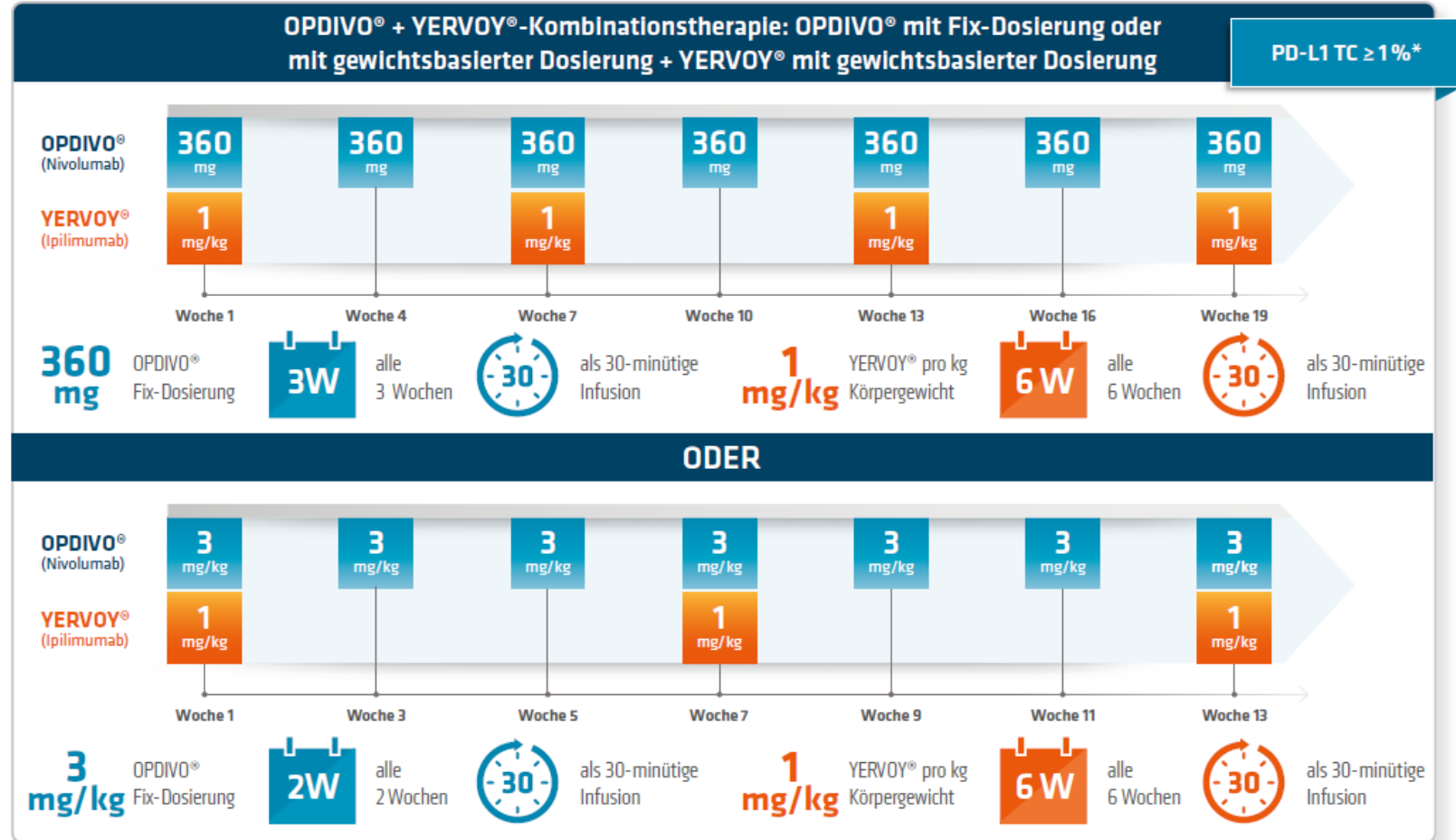
- ESCC (nach Kombination Fluoropyrimidin und Platin)



Nivolumab und Ipilimumab als Kombinationstherapie bei ...



- 1L ESCC

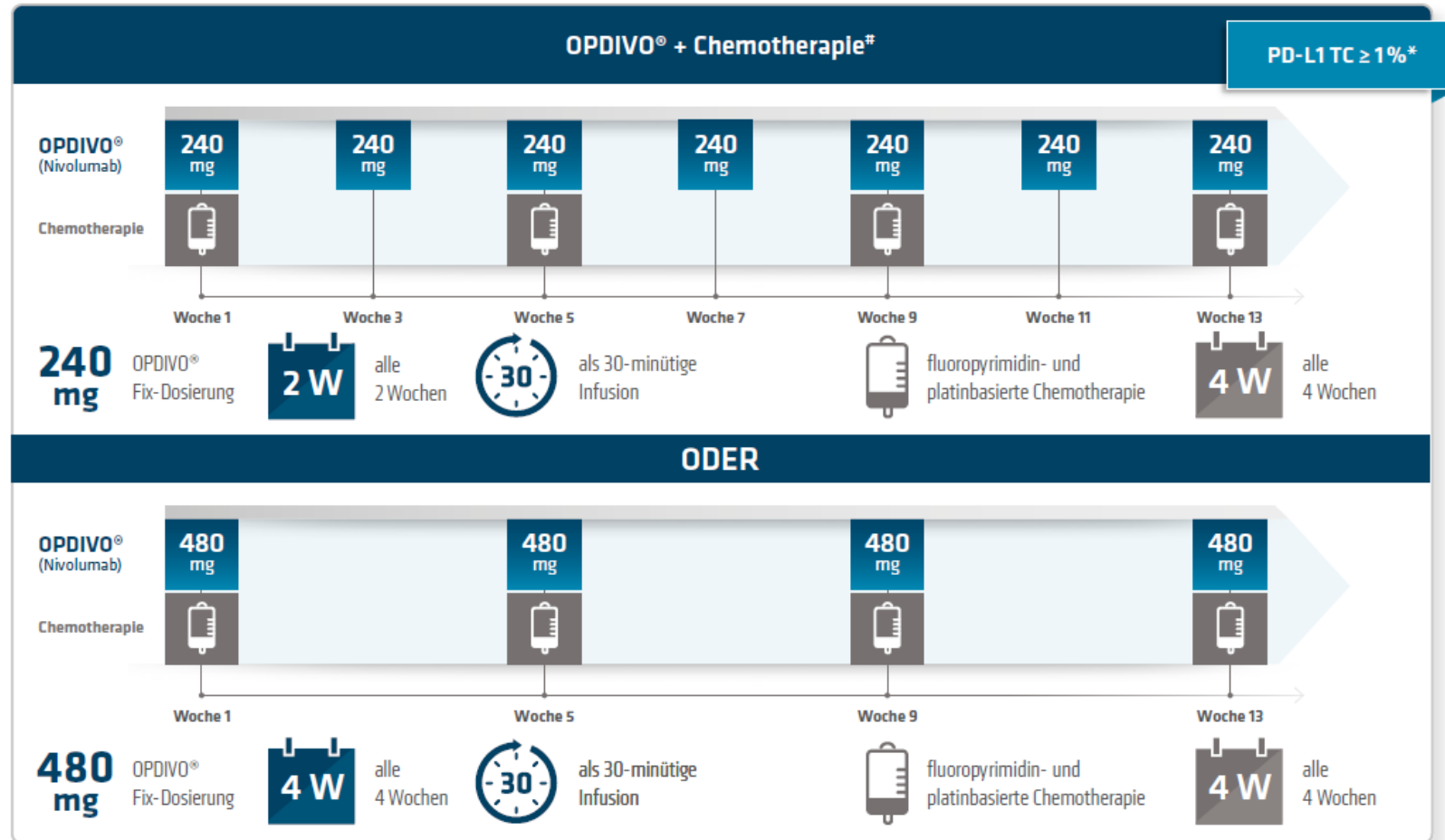


* PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen).
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Chemotherapie als Kombinationstherapie bei ...



- 1L ESCC

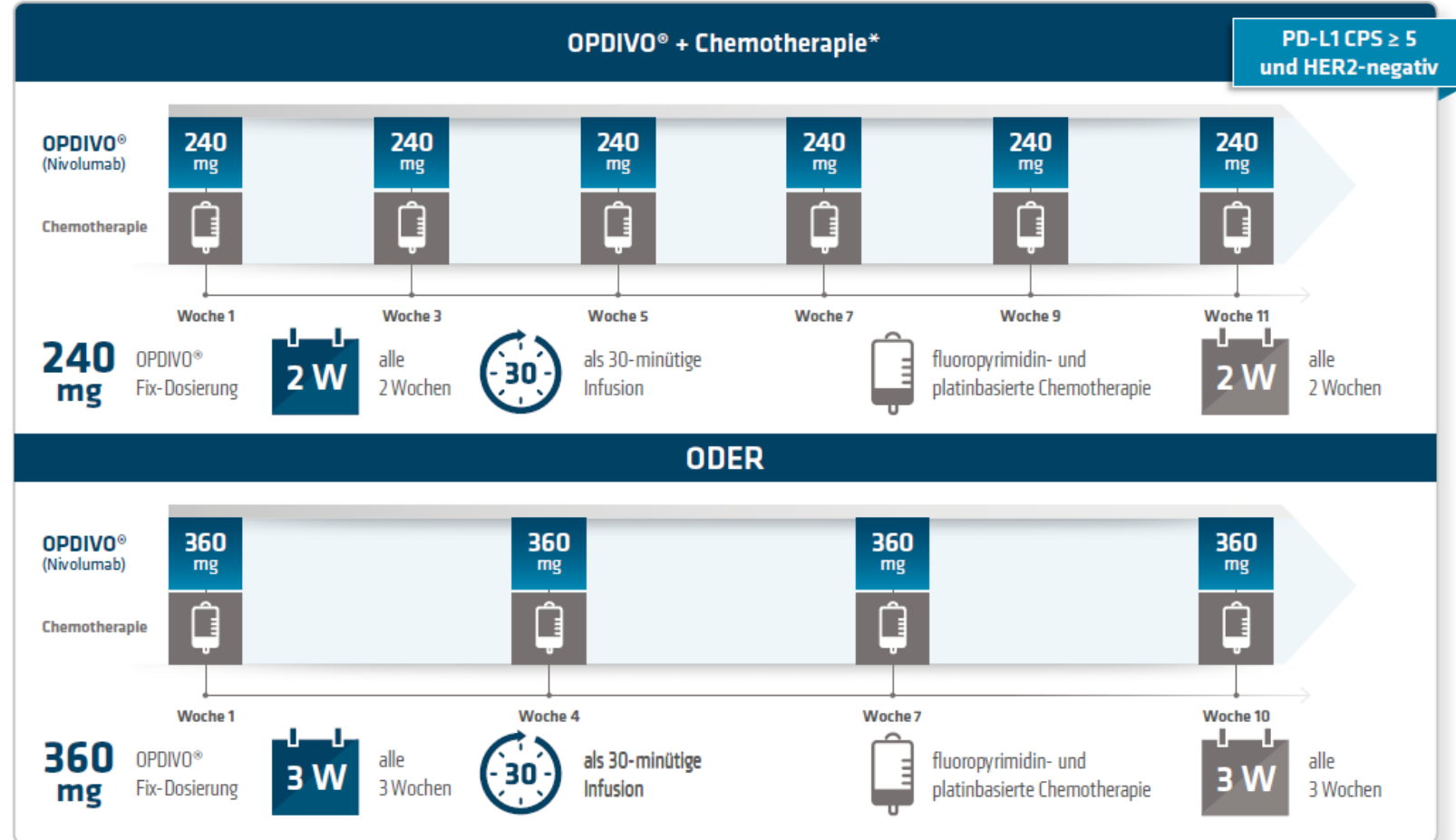


*PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen). # Wenn OPDIVO® in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, können Sie die genaue Art und Weise der Dosierung der anderen Kombinationspräparate der jeweiligen Fachinformation entnehmen. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Chemotherapie als Kombinationstherapie bei ...



- 1L Adenokarzinome des oberen GI-Trakts (EAC, GEJC, GC)



Wenn OPDIVO® in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, können Sie die genaue Art und Weise der Dosierung der anderen Kombinationspräparate der jeweiligen Fachinformation entnehmen.
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab und Ipilimumab als Kombinationstherapie bei ...



- mCRC (nach fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie)



Hinweis zur Anwendung: Wenn OPDIVO® in Kombination mit YERVOY® angewendet wird, soll OPDIVO® zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY® am selben Tag. Bitte verwenden Sie für jede Infusion separate Infusionsbeutel und Filter. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



- Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (nach Platin)



Nivolumab als **Monotherapie** bei ...



- 3L/4L Hodgkin-Lymphom



+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01

Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

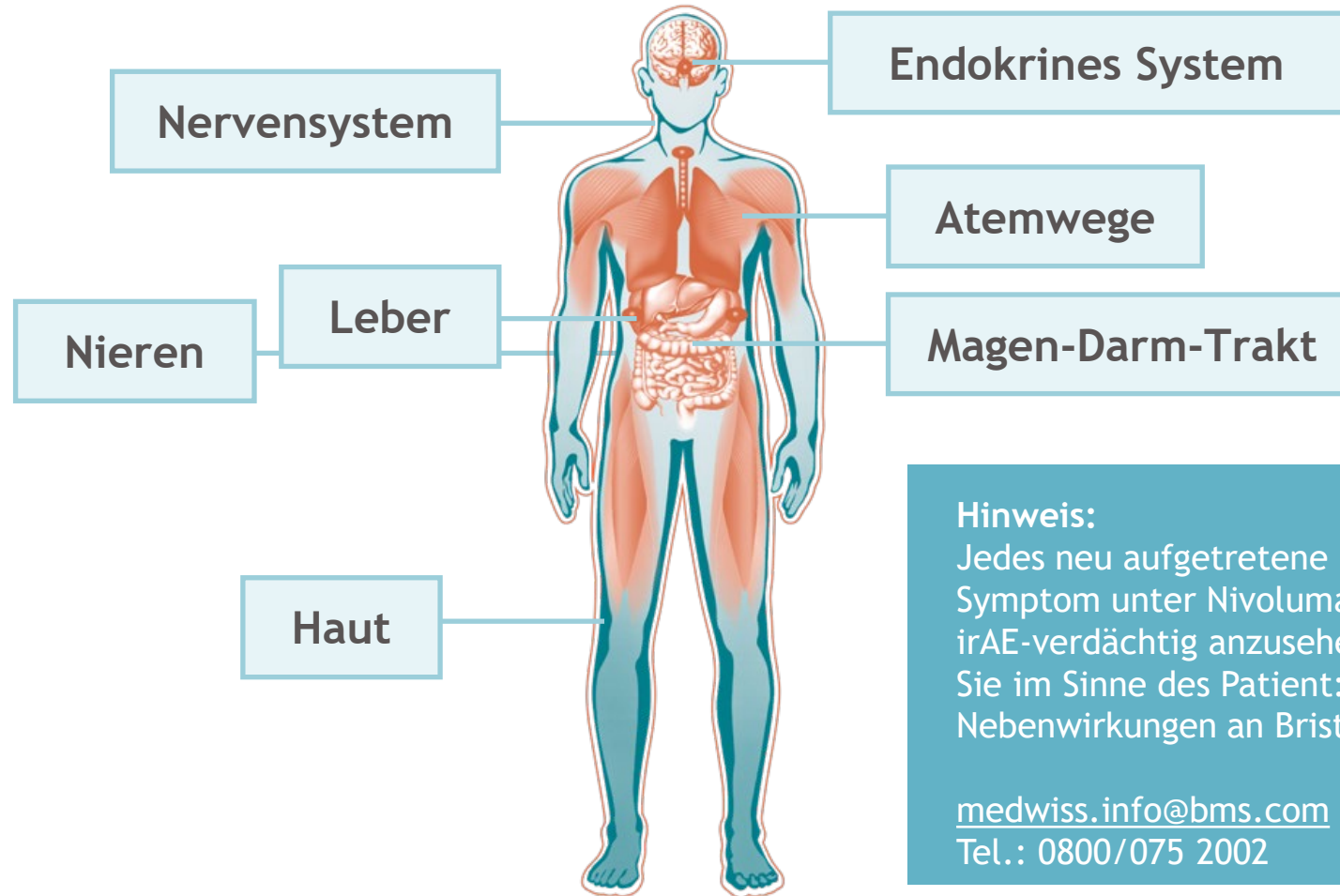
Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02

Daran gedacht?

Von immunvermittelten Nebenwirkungen betroffene Organsysteme im Überblick



Auftreten je nach Dosierung →

Zeitlicher Verlauf →

Empfehlungen zur Handhabung →

Hinweis:
Jedes neu aufgetretene Symptom unter Nivolumab ist als irAE-verdächtig anzusehen. Bitte melden Sie im Sinne des Patient:innenschutzes alle Nebenwirkungen an Bristol-Myers Squibb!

medwiss.info@bms.com
Tel.: 0800/075 2002



OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Auftreten häufiger immunvermittelter Nebenwirkungen je nach Dosierung

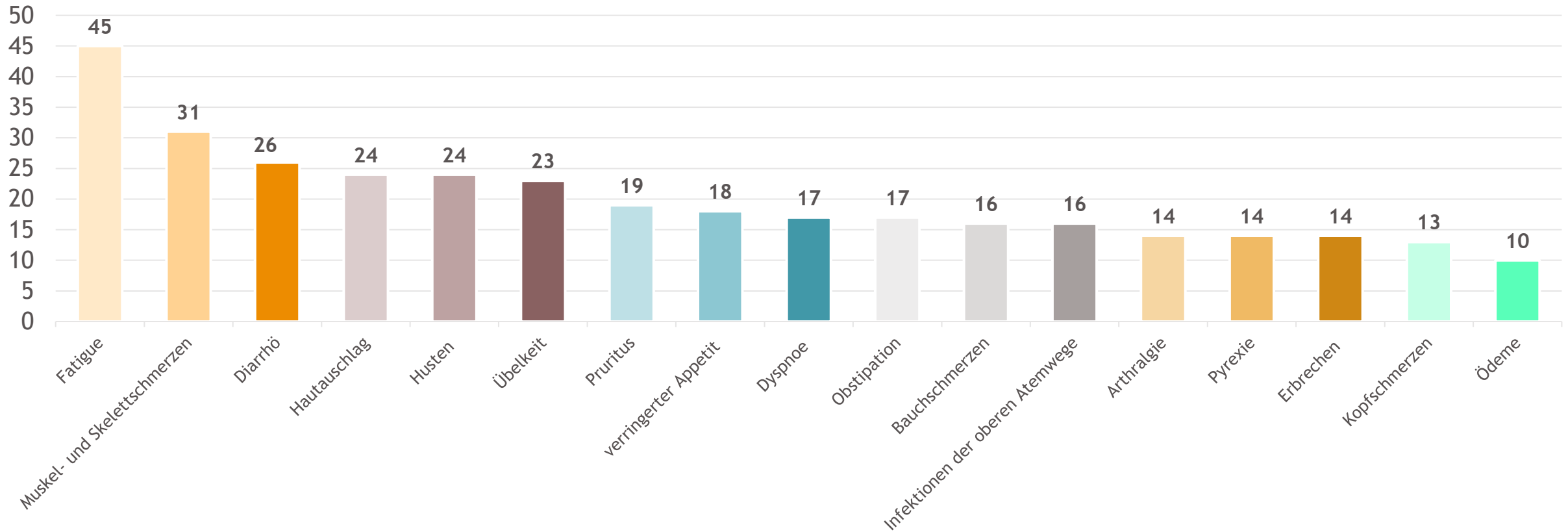


OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab-Monotherapie

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 4122)*

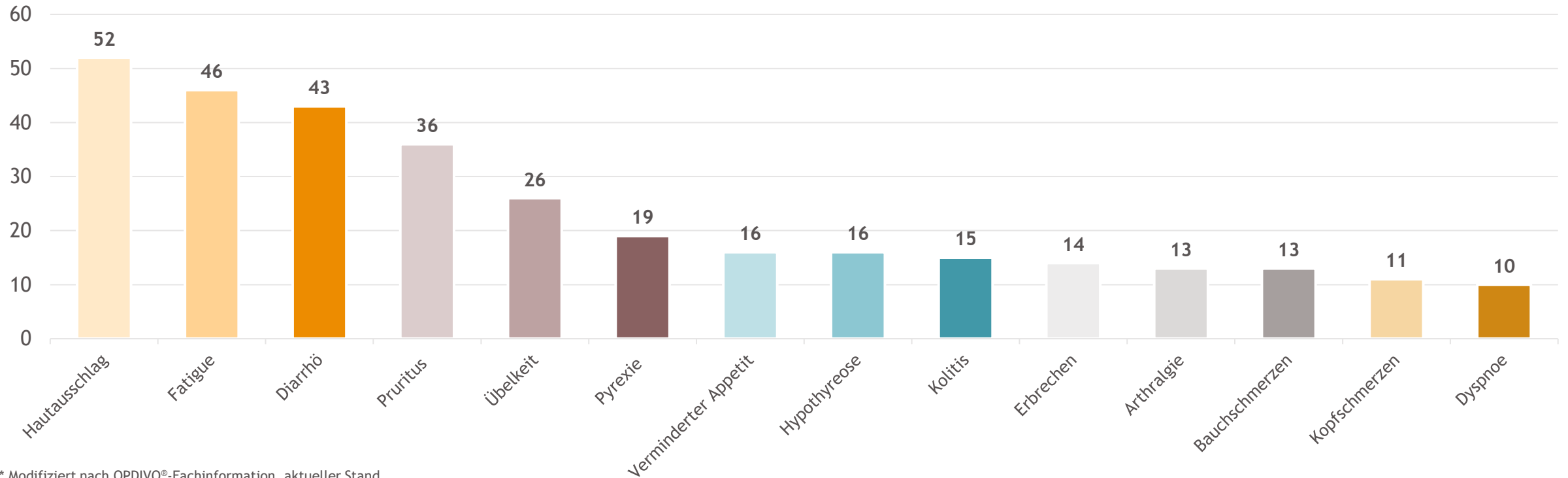


Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim metastasierten Melanom

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 448)^{*,**,#}



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

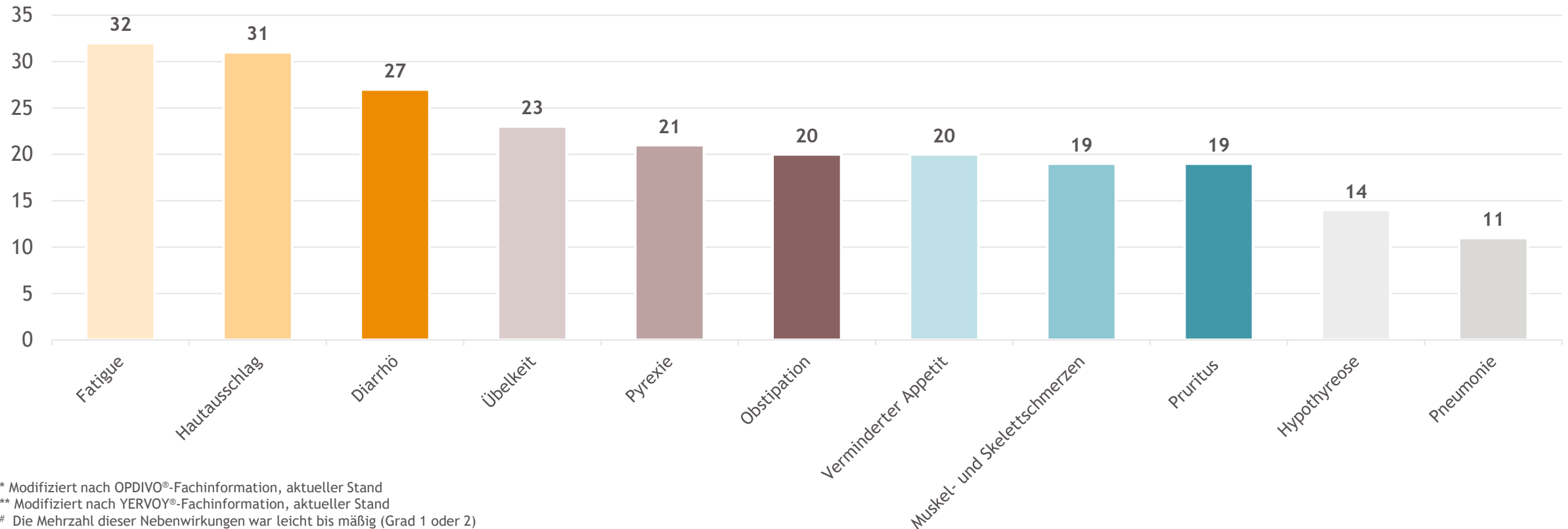
** Modifiziert nach YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2)

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim malignen Pleuramesotheliom und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 622) ^{*,**,#}



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

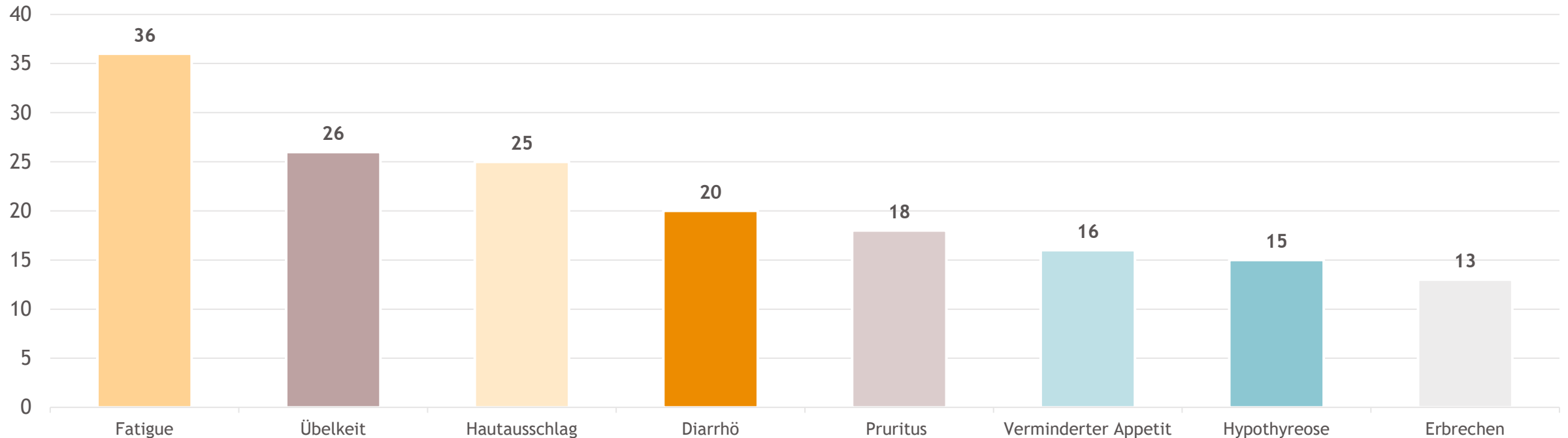
** Modifiziert nach YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2)

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Chemotherapie beim NSCLC

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 358)^{*,**,#}



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

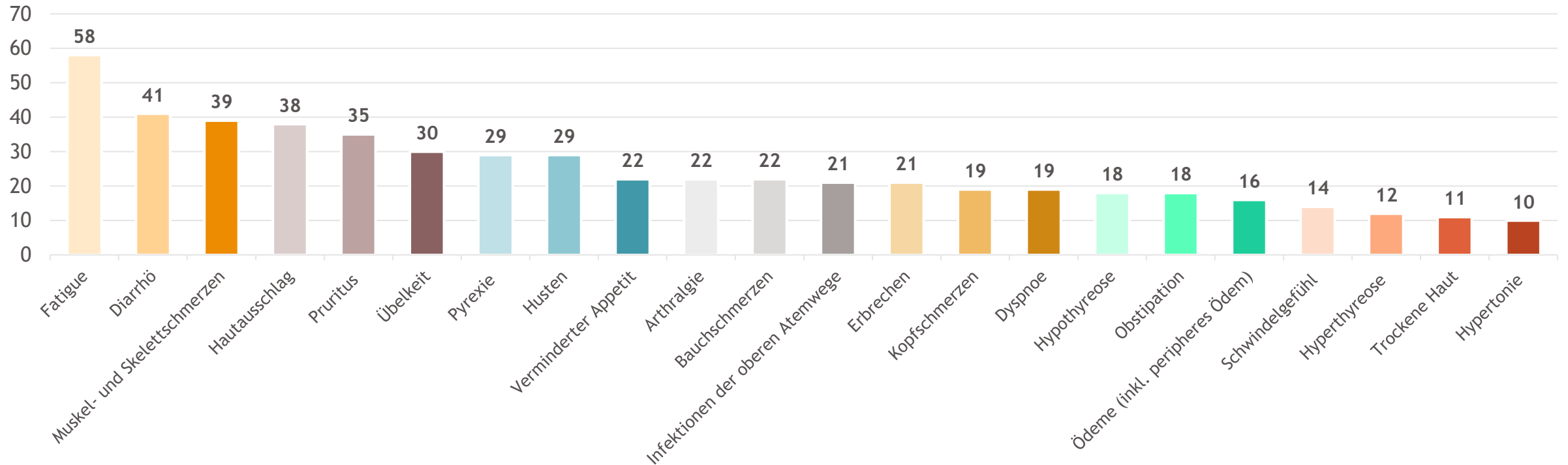
** Modifiziert nach YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2)

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Nierenzellkarzinom und dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 666)^{*,**,#}



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

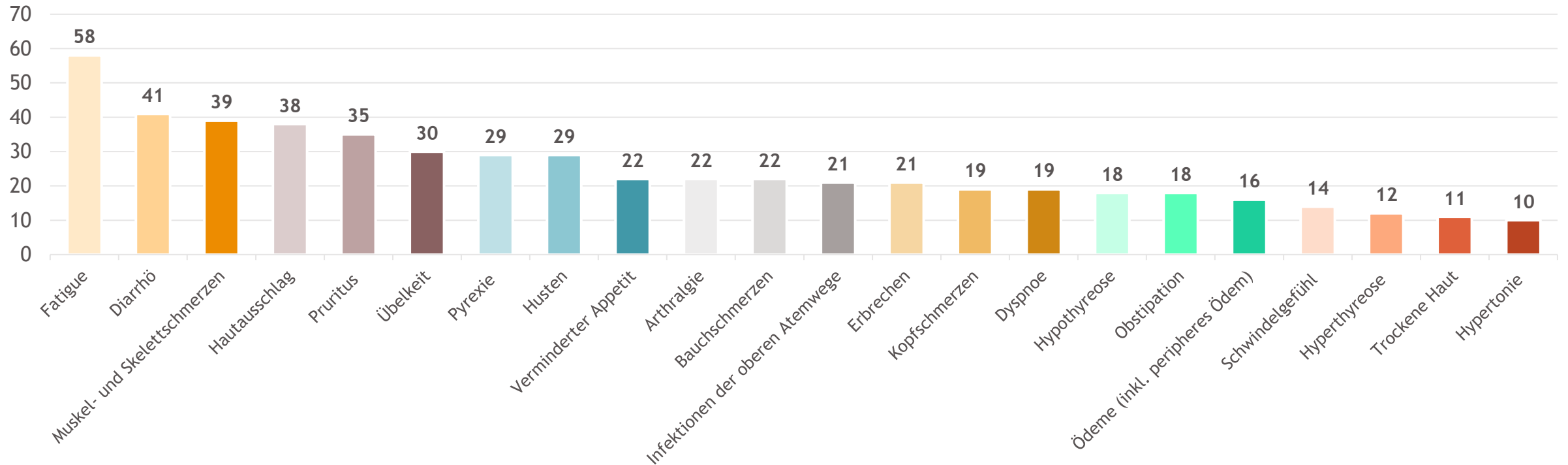
** Modifiziert nach YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2)

Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib beim Nierenzellkarzinom

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 320)*, **, #



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

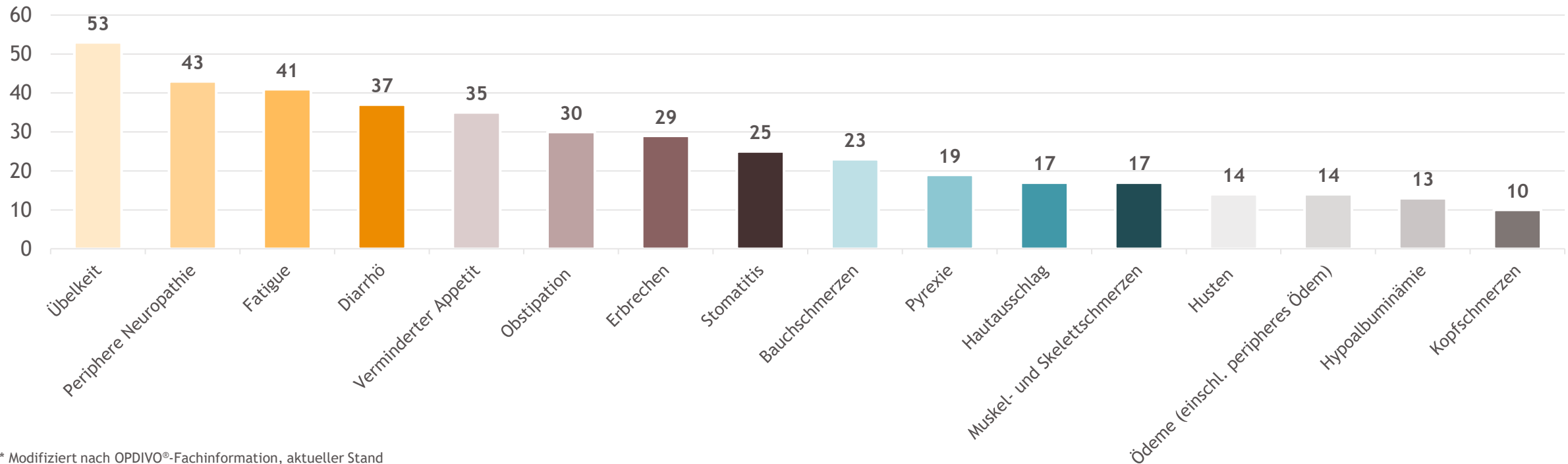
** Modifiziert nach YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2)

Nivolumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs, des Ösophagus oder bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

Wie äußern sich Nebenwirkungen am häufigsten? (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten)

Anteil der häufigen Nebenwirkungen alle Grade in % (n = 1092)*



* Modifiziert nach OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie



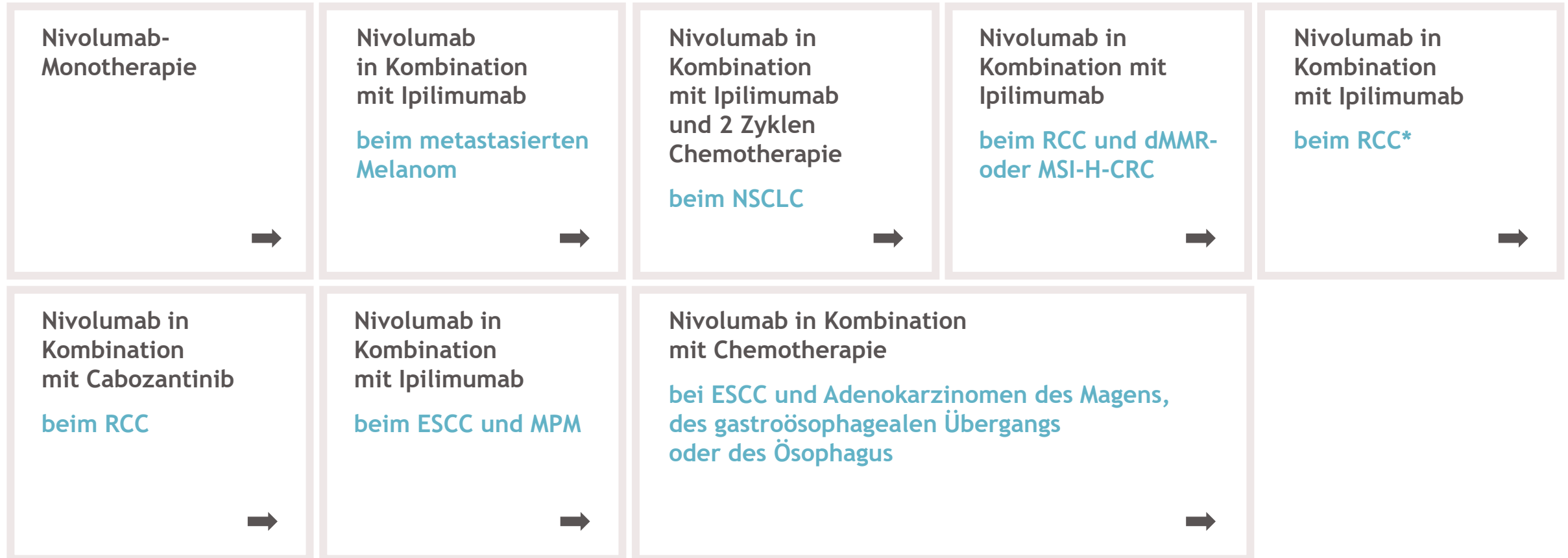
Nebenwirkungen können bei Kombination häufiger zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten!

Ausgewählte therapiebedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 2 ¹

Anzahl der betroffenen Organkategorien bei Patienten, n (%) [*]	Alle behandelten Patienten	
	Nivolumab + Ipilimumab (n = 313)	Nivolumab (n = 313)
0	91 (29)	236 (75)
1	125 (40)	61 (20)
2	77 (25)	14 (5)
3	15 (5)	2 (1)
> 3	5 (2)	0 (0)

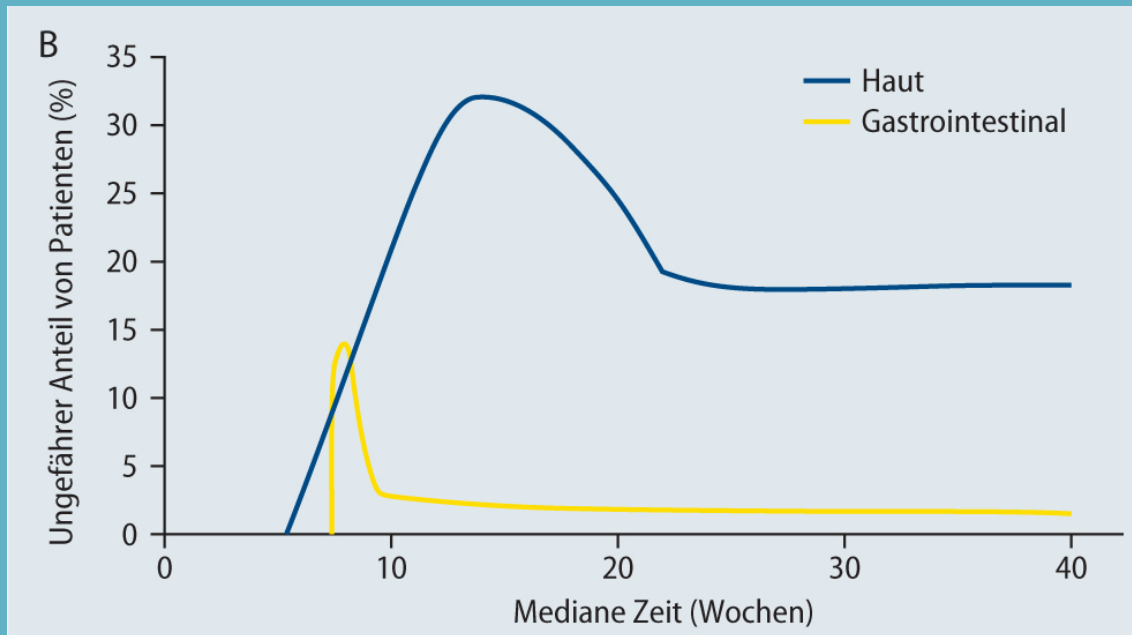
^{*} OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen bei

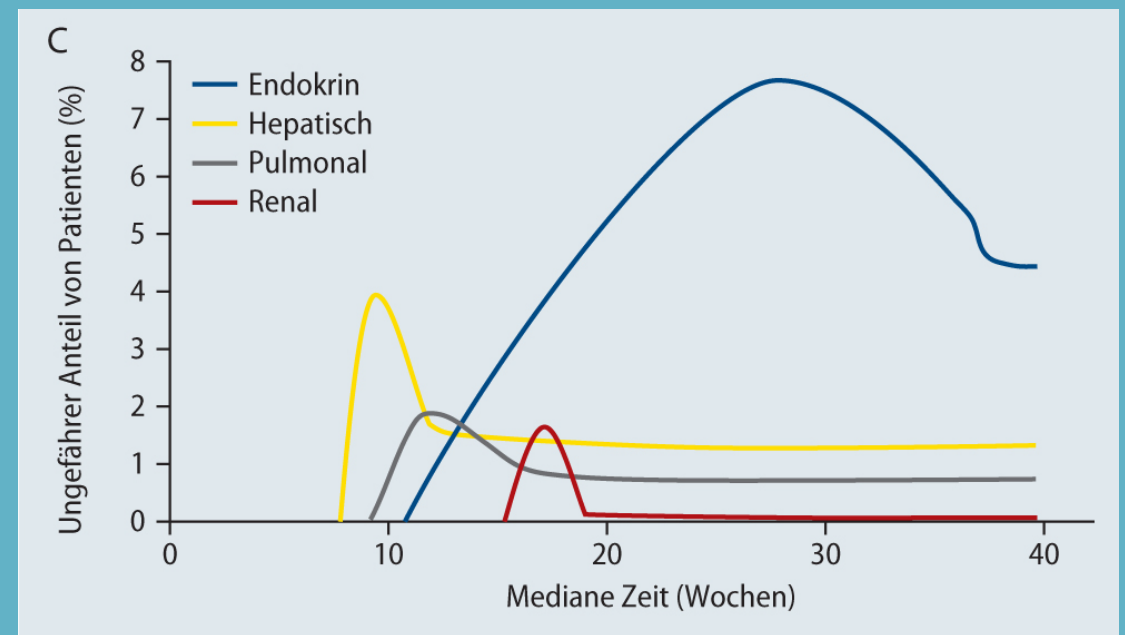


Kinetik des Auftretens von irAE

Häufigste Nebenwirkungen >10%



Weniger häufige Nebenwirkungen <10%



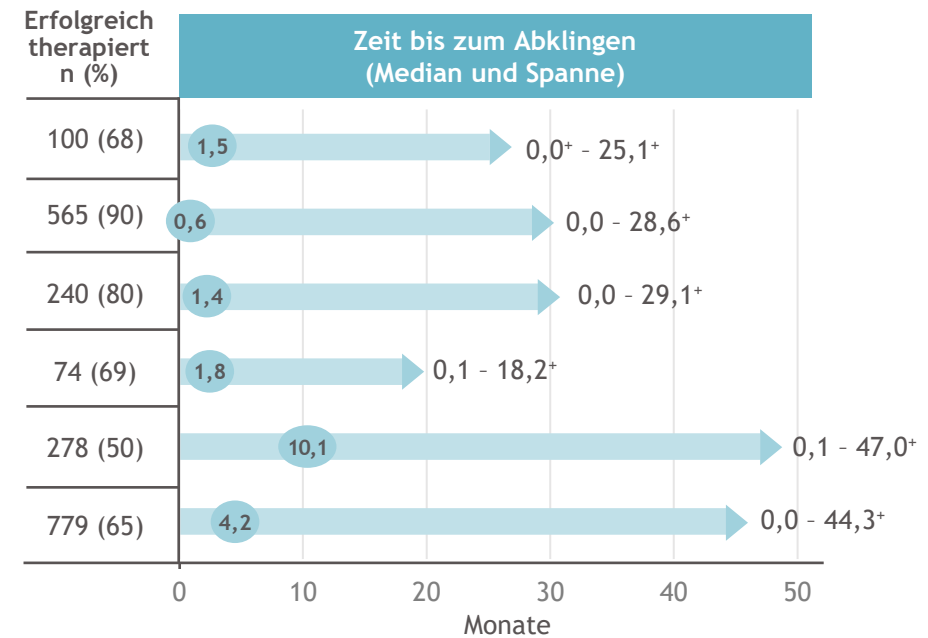
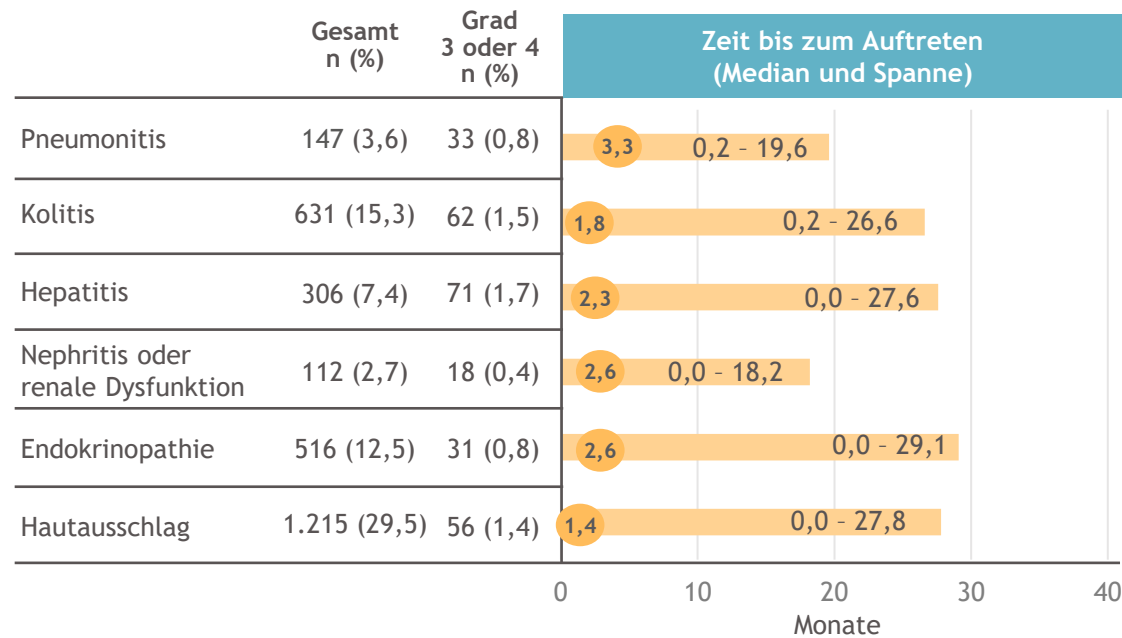
irAE = immune related Adverse Events

(A) modifiziert nach: Weber JS et al. J Clin Oncol. 2012;30(21):2691-7; (B/C) nach: Weber JS et al.

J Clin Oncol. 2017;35(7):785-92. Die Autoren, Editoren und ASCO sind nicht verantwortlich für Fehler oder Auslassungen in der Übersetzung.

Nivolumab-Monotherapie: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen

Auftreten und Abklingen immunvermittelter Nebenwirkungen unter Nivolumab-Monotherapie* (n = 4.122)



Nivolumab - beherrschbares Nebenwirkungsprofil durch konsequentes Nebenwirkungsmanagement¹

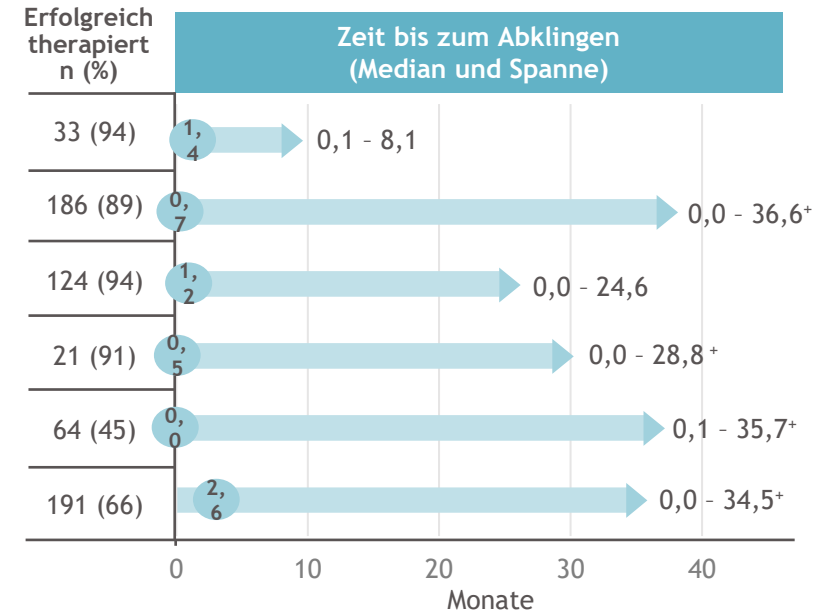
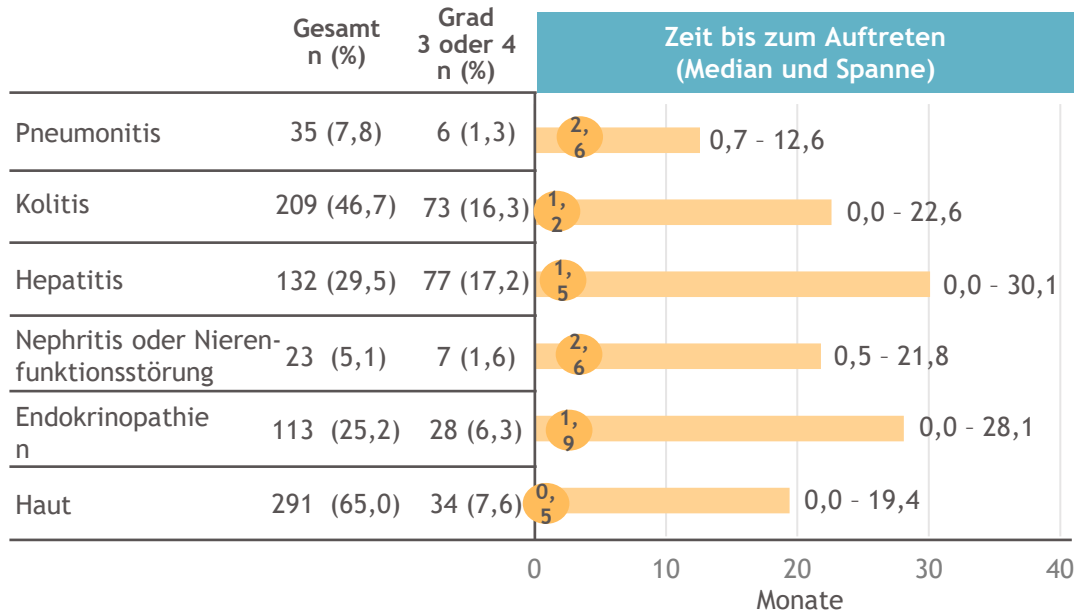
* Die Daten obenstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patient:innen, die OPDIVO® als Monotherapie in 10 klinischen Studien im Melanom, NSCLC, RCC, cHL, SCCHN, UC und ESCC (CA209066, CA209067 (Monotherapie-Gruppe), CA209238 (Adjuvanz), CA209017, CA209057, CA209025, CA209205, CA209141, CA209275, CA209274 (Adjuvanz) und ATT-3) erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen können durch die Gabe von Kortikosteroiden sowie eine Anpassung des Behandlungsplans erfolgreich kontrolliert werden.

+ Stellt eine zensierte Beobachtung dar.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Ipilimumab: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen beim Melanom

Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter
Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie* (n = 448)¹



Bei rascher und konsequenter Behandlung klingen Grad 3/4 Nebenwirkungen in der Regel im Median nach 4 Wochen ab[#]

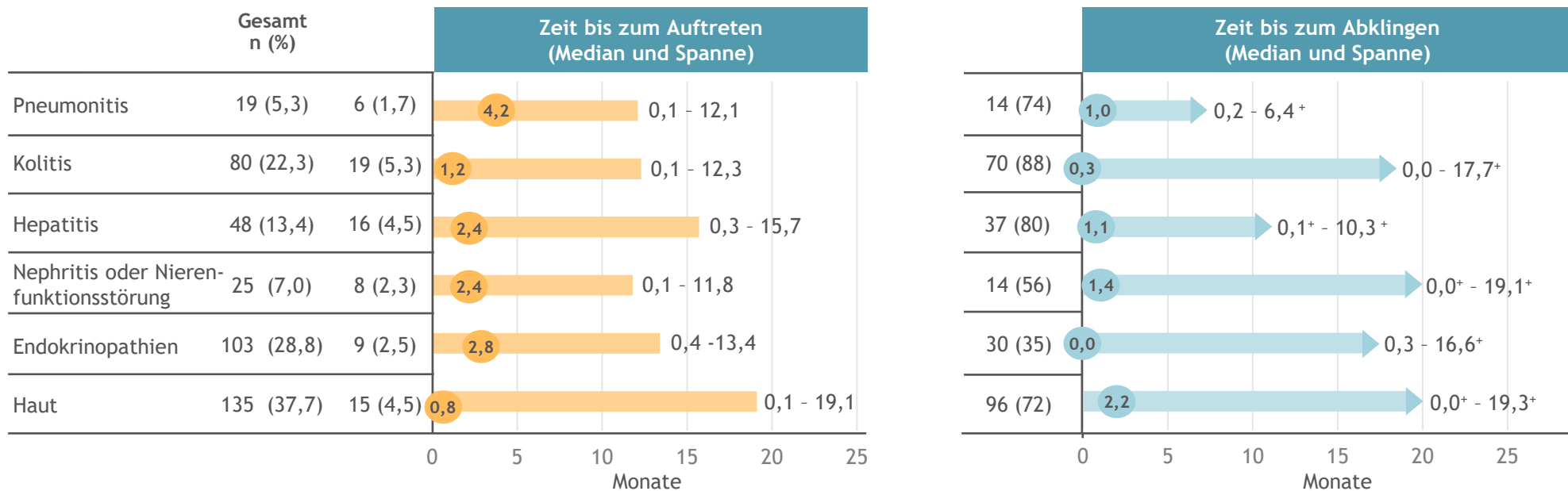
* Die Daten obenstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die OPDIVO® + YERVOY® Kombinationstherapie (Nivolumab 1 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 3 mg/kg in der Kombinationsphase) und anschließend OPDIVO® als Monotherapie (Einzelsubstanzphase) beim malignen Melanom in der Studie CheckMate 067 erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

[#] Mit Ausnahme der endokrinen Nebenwirkungen + Stellt eine zensierte Beobachtung dar.

1. Wolchok JD et al. N Engl J Med, 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Ipilimumab und 2 Zyklen CTx: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen beim NSCLC^{1,2}

Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter
Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie und 2 Zyklen Chemotherapie (n = 358)*



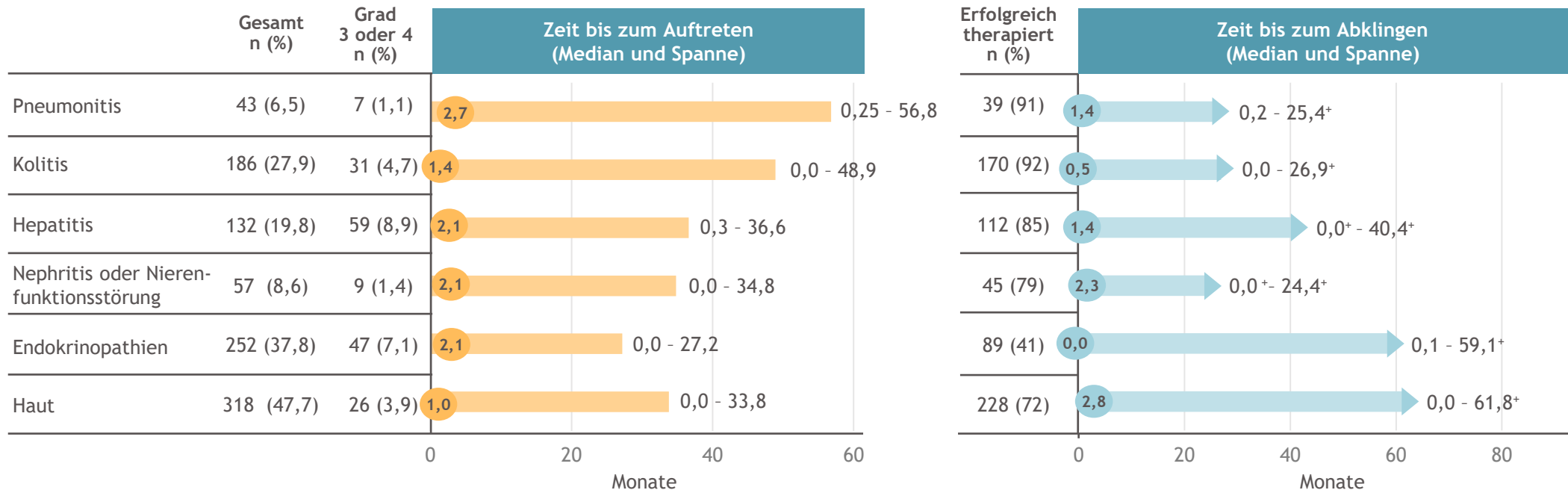
*Die Daten obenstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die OPDIVO® + YERVOY® und 2 Zyklen Chemotherapie als Kombinationstherapie (Nivolumab 360 mg Q3W in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg Q6W und 2 Zyklen histologiebasierter Chemotherapie Q3W in der Kombinationsphase) und anschließend OPDIVO® und YERVOY® als Kombinationstherapie (Nivolumab 360 mg Q3W in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg Q6W) beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in der Studie CheckMate 9LA erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

+ Stellt eine zensierte Beobachtung dar.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Ipilimumab^{1,2}: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen beim RCC und dMMR- oder MSI-H-CRC#

Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie (n = 666)*



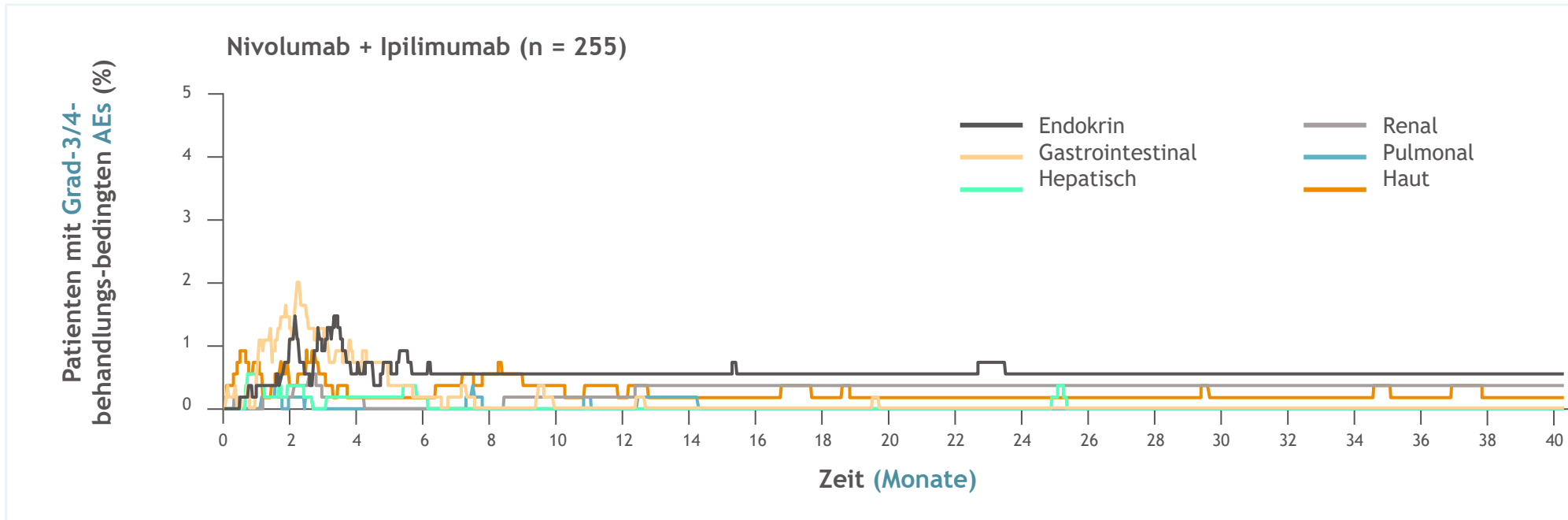
* Die Daten obenstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die OPDIVO® und YERVOY® als Kombinationstherapie (Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg in der Kombinationsphase) und anschließend OPDIVO® als Monotherapie (Einzelsubstanzphase) beim RCC in der Studie CheckMate 214 sowie beim dMMR oder MSI-H-Kolorektalkarzinom in der Studie CheckMate 142 erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

+ Stellt eine zensierte Beobachtung dar.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie beim RCC: Allgemeine Grad-3/4-behandlungsbedingte Nebenwirkungen*

Verlauf von Nebenwirkungen unter Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie*

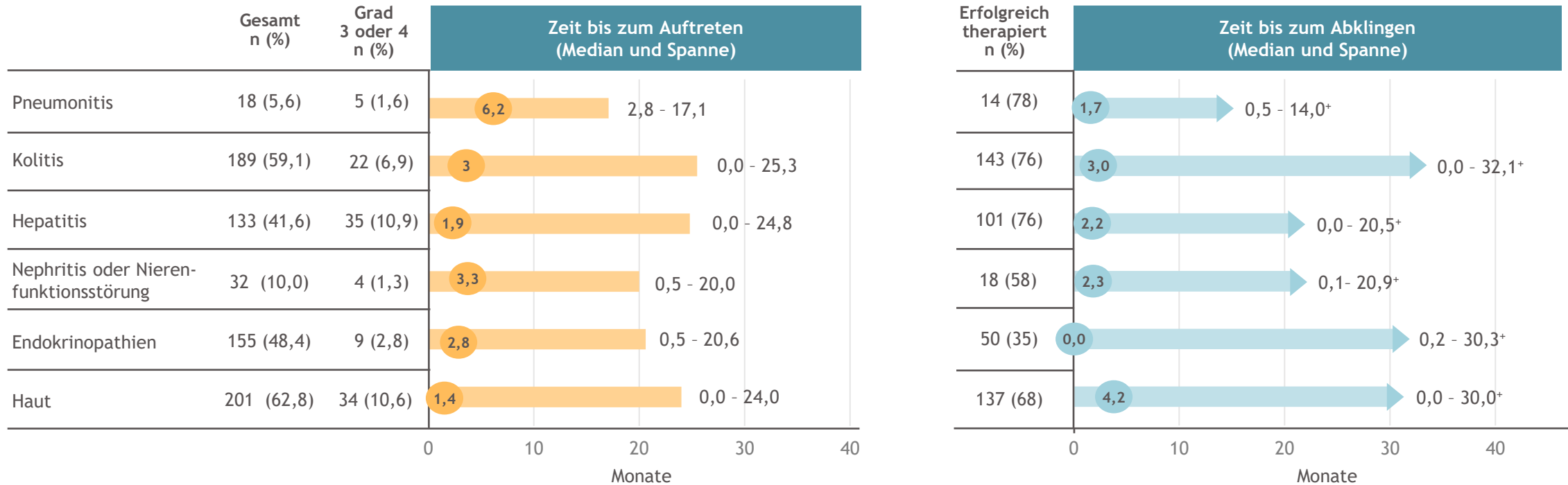


Immunvermittelte Nebenwirkungen können auch noch nach Monaten und sogar nach dem Ende der Therapie auftreten!

* Auswertung über alle behandelten Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil
Motzer RJ et al. Lancet Oncol, 2019; 20: 1370-85

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Cabozantinib¹: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen beim RCC[#]

Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter
Nivolumab + Cabozantinib - Kombinationstherapie (n = 320)*

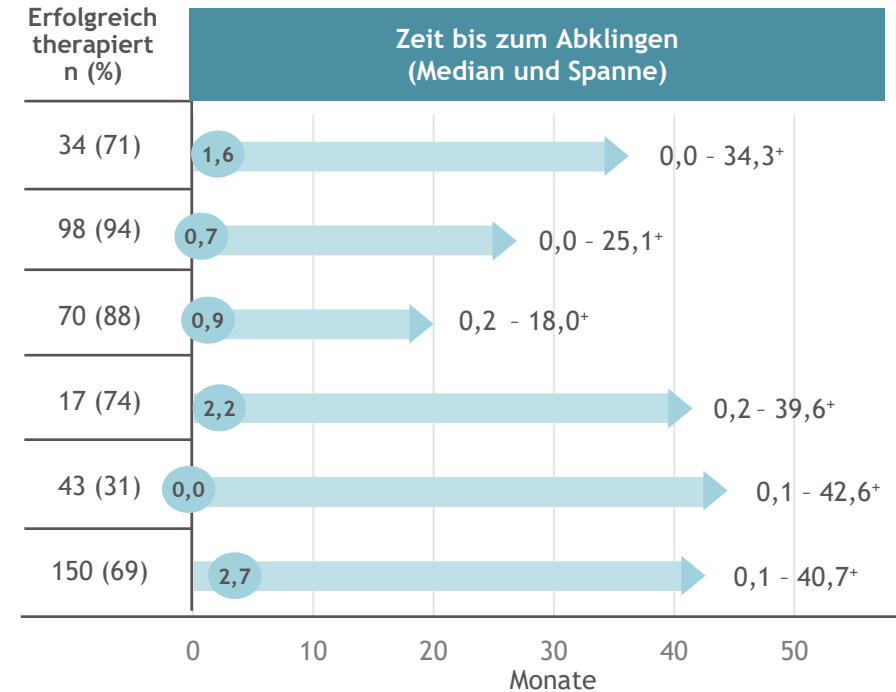
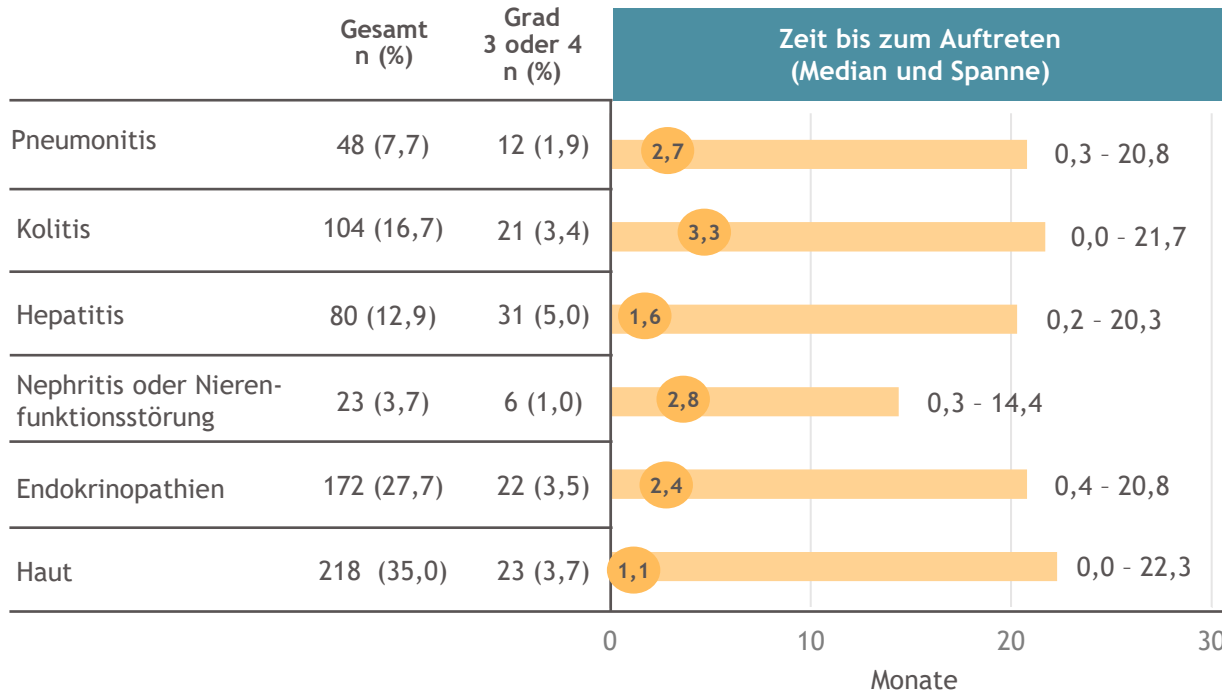


[#] Die Daten obenstehender Nebenwirkungen stammen von Patienten, die OPDIVO[®] und Cabozantinib als Kombinationstherapie (Nivolumab 240 mg in Kombination mit Cabozantinib 40 mg) beim RCC in der Studie CheckMate 9ER erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). + Stellt eine zensierte Beobachtung dar

1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Ipilimumab^{1,2}: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen beim ESCC und MPM[#]

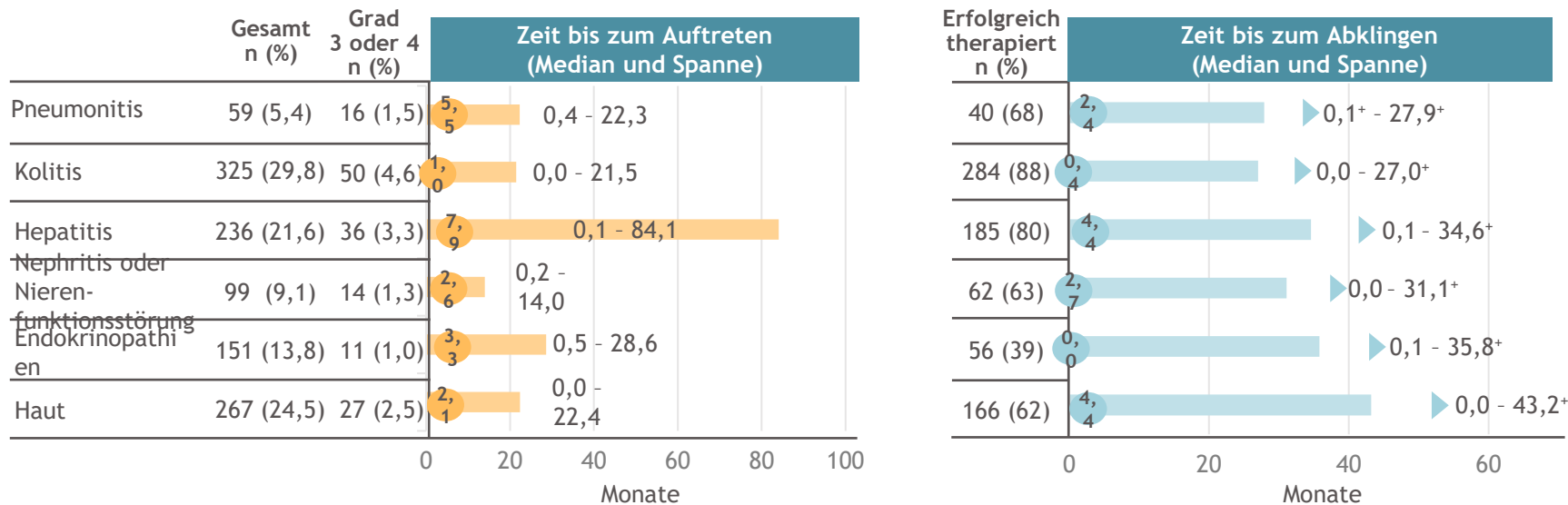
Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter
Nivolumab + Ipilimumab - Kombinationstherapie (n = 622)*



Die Daten obenstehender immunvermittelter Nebenwirkungen stammen von Patienten, die OPDIVO® und YERVOY® als Kombinationstherapie (Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg alle 6 Wochen) beim MPM in der Studie CheckMate 743 oder bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in der Studie CA209648 erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). + Stellt eine zensierte Beobachtung dar
1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Nivolumab-Kombinationstherapie mit Chemotherapie¹: Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen bei ESCC und Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus[#]

Auftreten und Abklingen von immunvermittelten Nebenwirkungen unter
Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie (n = 1.092)*



[#] Die Daten obenstehender Nebenwirkungen stammen von Patient:innen, die OPDIVO[®] und Chemotherapie als Kombinationstherapie (Nivolumab 240 mg oder 360 mg in Kombination mit Chemotherapie) bei Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus in der Studie CA209649 oder bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in der Studie CA209648 erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).+ Stellt eine zensierte Beobachtung dar
1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand

Empfehlungen zur Handhabung von häufigen therapiebedingten immunvermittelten Nebenwirkungen

- Pulmonale Nebenwirkungen
- Hautnebenwirkungen
- Renale Nebenwirkungen
- Endokrinopathien
- Neurologische Nebenwirkungen
- Hepatische Nebenwirkungen
- Gastrointestinale Nebenwirkungen

Eine **frühzeitige Erkennung** von Nebenwirkungen und eine **adäquate Behandlung** gehören zu einem **sicheren Einsatz** immunonkologischer Wirkstoffe.

Vor allem während der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten.

Insbesondere Grad 3 - 4 Nebenwirkungen treten in der Regel innerhalb dieser Phase auf.

Hochdosierte, systemische Kortikosteroide mit oder ohne zusätzliche Immunsuppressiva sind dann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen nötig.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel

- Immunonkologische Therapien (I-O-Therapien) sind mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert.
- **Kortikosteroide** sind die **erste Wahl** in der Therapie von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie mit immunonkologischen Substanzen. Bei ambulantem Patient:innen mit **geringgradiger Toxizität** kann die **orale Äquivalenzdosis** zu den empfohlenen i.v. Dosen verwendet werden. Bei der **Umstellung** auf die äquivalente Dosis **oralen Kortikosteroide** ist deren **geringere Bioverfügbarkeit** zu berücksichtigen.
- Wenn eine Immunsuppression mit **Kortikosteroiden** zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte **keine Dosisreduktion** erfolgen, sondern die **immunonkologische Therapie aufgeschoben** werden. Nach **Besserung** sollte das **Ausschleichen der Steroide** über **mindestens 1 Monat** erfolgen.
- Ein zu **schnelles Ausschleichen** kann zur **Verschlechterung** der Nebenwirkung führen.
- Wenn es **trotz Kortikosteroid-Anwendung** zu einer **Verschlechterung** oder keiner Besserung kommt, sollten **zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva** gegeben werden.
- Die **immunonkologische Therapie** sollte **unterbrochen** werden, solange Patient:innen **immunsuppressive Dosen** von Kortikosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel

- Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen. Nicht-entzündliche Ursachen sind auszuschließen bzw. adäquat zu behandeln und die immunonkologische Therapie fortzusetzen.
- Antibiotika sollten prophylaktisch gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patient:innen zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.
- Die immunonkologische Therapie sollte auch dauerhaft abgesetzt werden bei immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation persistieren, oder wenn die Kortikosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag reduziert werden kann.
- Die immunonkologische Therapie muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.
- Bei Auftreten einer schweren Infusionsreaktion muss die Therapie abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei leichter oder mäßiger Infusionsreaktion kann die Therapie unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.
- Ärzt:innen sollten das potentiell verzögerte Einsetzen der Wirkung immunonkologischer Wirkstoffe berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel

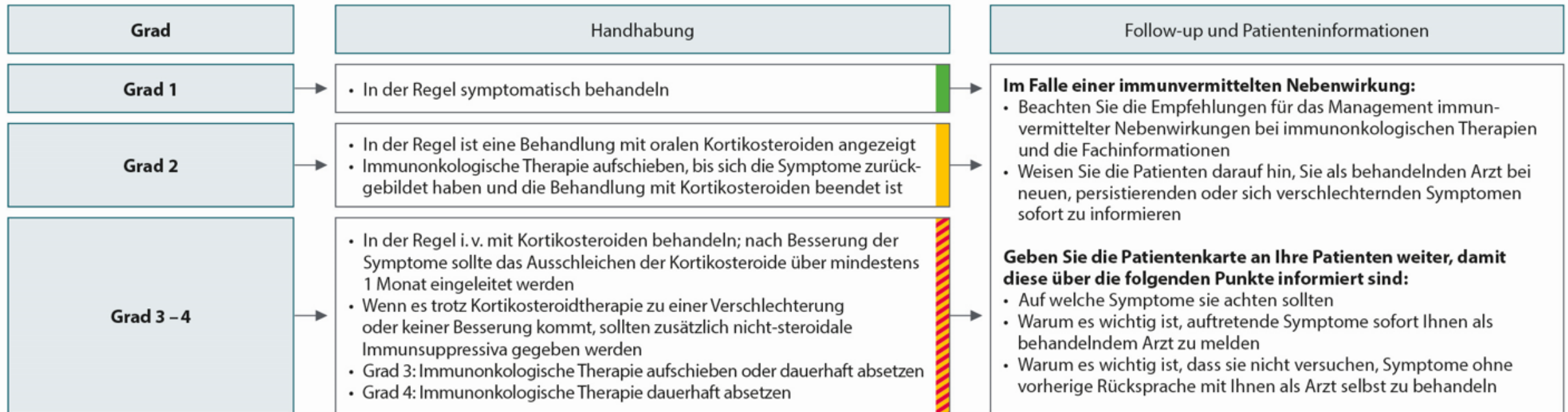
- Während die **meisten der Nebenwirkungen** in den **ersten Monaten** der immunonkologischen Therapie auftreten, können **immunvermittelte Nebenwirkungen** auch noch **Monate nach der letzten Dosis** der immunonkologischen Therapie auftreten. Vor allem während der **Kombinationsphase von Nivolumab und Ipilimumab** können **Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehr Organen** auftreten. Insbesondere Grad 3 - 4 Nebenwirkungen treten meist bereits innerhalb dieser Phase auf.
- **Hochdosierte, systemische Kortikosteroide** mit oder ohne zusätzliche Immunsuppressiva sind dann für die **Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen** nötig.
- **Bei jeder neuen Dosis** der immunonkologischen Therapie ist zu **überprüfen**, ob immunvermittelte Nebenwirkungen vorliegen.

Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen

Richtig und zeitnah behandelt sind immunvermittelte Nebenwirkungen in der Regel gut beherrschbar. Anhand der nachfolgenden Farbcodierung können Sie schnell erkennen, welcher Behandlungsalgorithmus für immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen wird:

■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

Je nach Art und Toxizitätsgrad* können immunvermittelte Nebenwirkungen, auch 3. und 4. Grades, in der Regel nach diesem 3-stufigen Konzept behandelt werden. Folgende Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement sind allgemeiner Natur. Bitte beachten Sie unbedingt, dass diese Empfehlungen nicht generell auf alle Organsysteme zutreffen. Zur Behandlung organspezifischer immunvermittelter Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation, das behördlich genehmigte Schulungsmaterial und die nachfolgenden Behandlungsalgorithmen verwiesen. Vor allem in der Kombinationsphase von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehreren Organen auftreten. Insbesondere Grad 3 - 4-Nebenwirkungen treten meist bereits innerhalb der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab auf.



* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects) Version 4.0 | OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Hautprobleme



* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Hautprobleme

Häufigkeit von Nebenwirkungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr häufig	Hautausschlag, Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie
Gelegentlich	Erythema multiforme, Psoriasis, Rosazea, Urtikaria
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
Nicht bekannt	Lichen sclerosus, andere Lichenerkrankungen

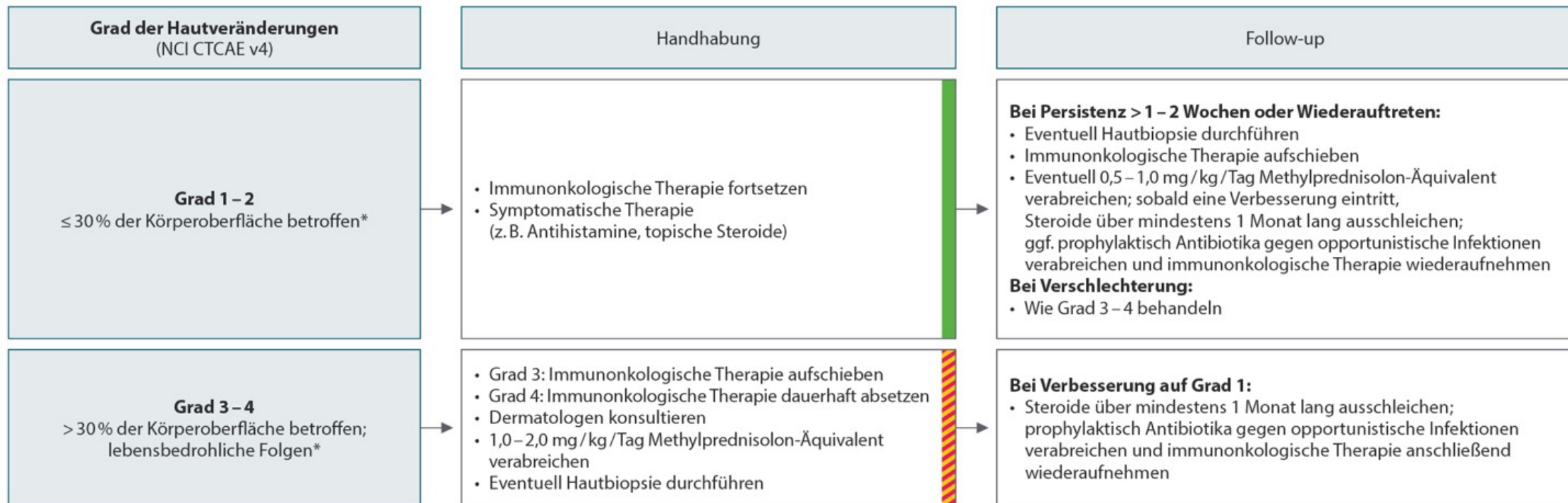
Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



Immunvermittelte Nebenwirkungen: Hautprobleme

Beim Auftreten einer **toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN)** oder Anzeichen eines **Stevens-Johnson-Syndroms**:
Immunonkologische Therapie **dauerhaft absetzen** und Patient:innen an ein spezialisiertes Behandlungszentrum **überweisen**



■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Immunvermittelte
gastrointestinale
Nebenwirkungen:

Diarrhö und Kolitis
(Entzündung des
Magen-Darm-Traktes)

* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.



Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Diarrhö und Kolitis

Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen*

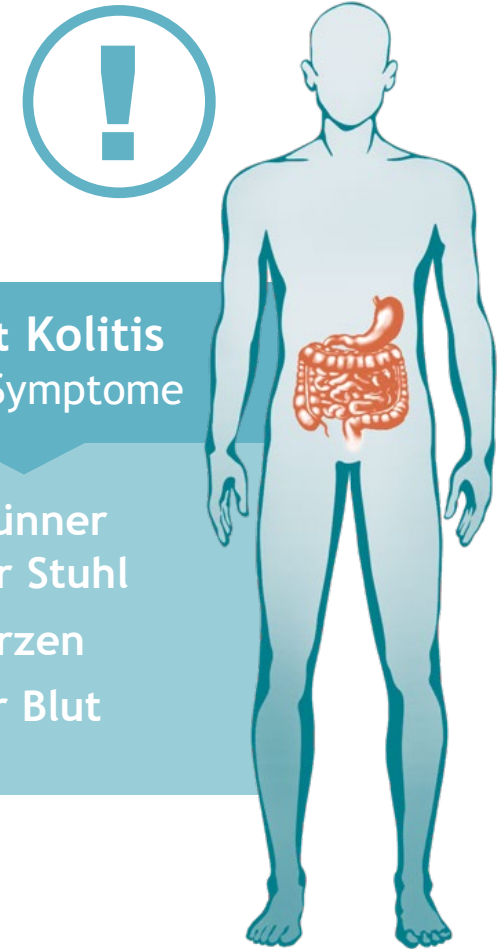
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation
Häufig	Kolitis, Stomatitis, trockener Mund
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis
Selten	Zwölffingerdarmgeschwür

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Durchfall & Kolitis Zeichen und Symptome

- Wässriger, dünner oder weicher Stuhl
- Bauchschmerzen
- Schleim oder Blut im Stuhl



Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1	→
Grad 2	→
Grad 3	→
Grad 4	→
Grad 5	→

Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1

- < 4 Stühle/Tag
- Milder Anstieg der Stomaförderung
- Keine Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens

Grad 2



Grad 3



Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2

- Bis zu 6 Stühle/Tag bzw. milder bis moderater Anstieg der Stomaförderung
- IV-Flüssigkeitsbedarf < 24 h
- Keine Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens

Grad 3



Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2



Grad 3

- Hospitalisierung, IV-Flüssigkeitsbedarf ≥ 24 h
- ≥ 7 Stühle/Tag bzw. starker Anstieg der Stomaförderung
- Inkontinenz
- Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens

Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2



Grad 3



Grad 4

- Lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. hämodynamischer Kollaps, Perforation)

Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Diarrhö im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Diarrhö nach Schweregrad



Grad 1	→
Grad 2	→
Grad 3	→
Grad 4	→
Grad 5	
<ul style="list-style-type: none">• Tod	

Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad



Grad 1	→
Grad 2	→
Grad 3	→
Grad 4	→
Grad 5	→

Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad



Grad 1

- Asymptomatisch
- Kolitis nur histologisch/radiologisch

Grad 2



Grad 3



Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2

- Bauchschmerzen
- Schleim und/oder Blut im Stuhl

Grad 3



Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2



Grad 3

- Bauchschmerzen, Fieber
- Veränderung der Darmtätigkeit
- Ileus
- Zeichen einer Peritonitis

Grad 4



Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad



Grad 1



Grad 2



Grad 3



Grad 4

- Lebensbedrohliche Konsequenzen (z. B. Perforation, Blutung, Ischämie, Nekrose, toxisches Megakolon)

Grad 5



Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Schweregrade: Kolitis im Überblick

Einteilung/Beurteilung der Kolitis nach Schweregrad

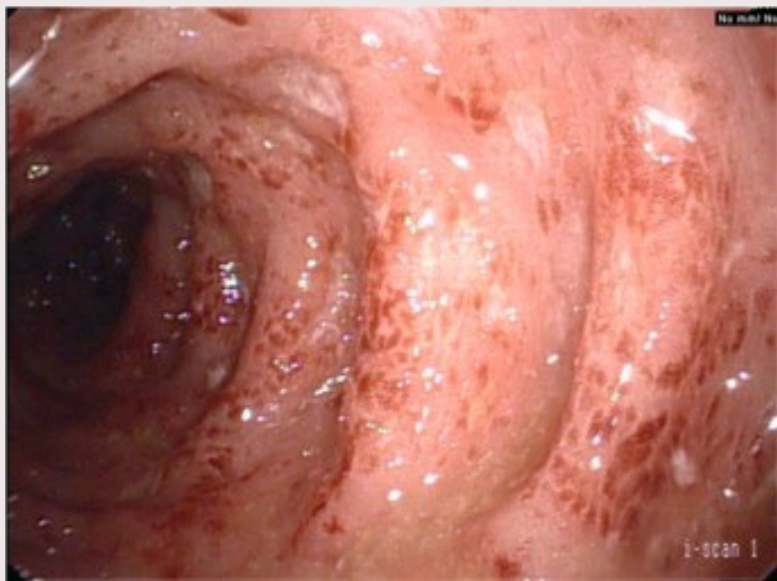


Grad 1	→
Grad 2	→
Grad 3	→
Grad 4	→
Grad 5	
<ul style="list-style-type: none">• Tod	

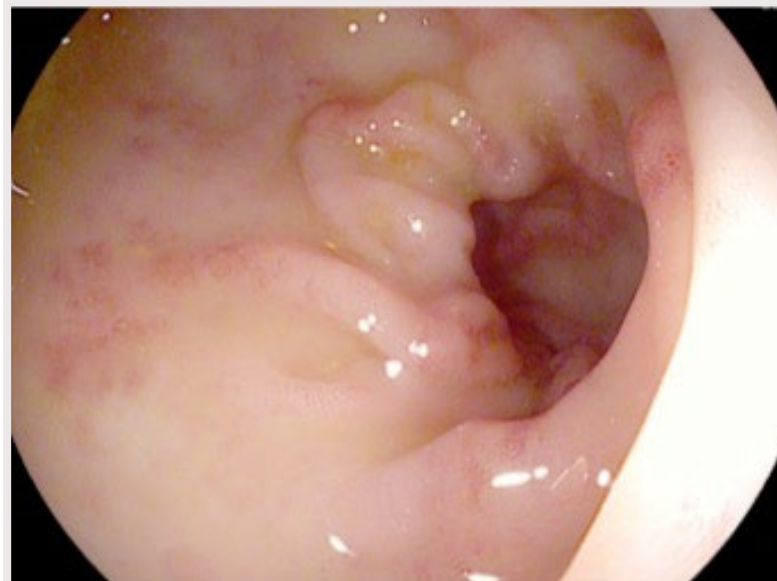
Adaptiert nach http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (01.06.2012)

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen: Diarrhö und Kolitis

Immunvermittelte Kolitis bei einem Patienten mit metastasiertem malignen Melanom



Rötung, Einblutungen, Fibrinbeläge
und Ulzera der Kolonschleimhaut

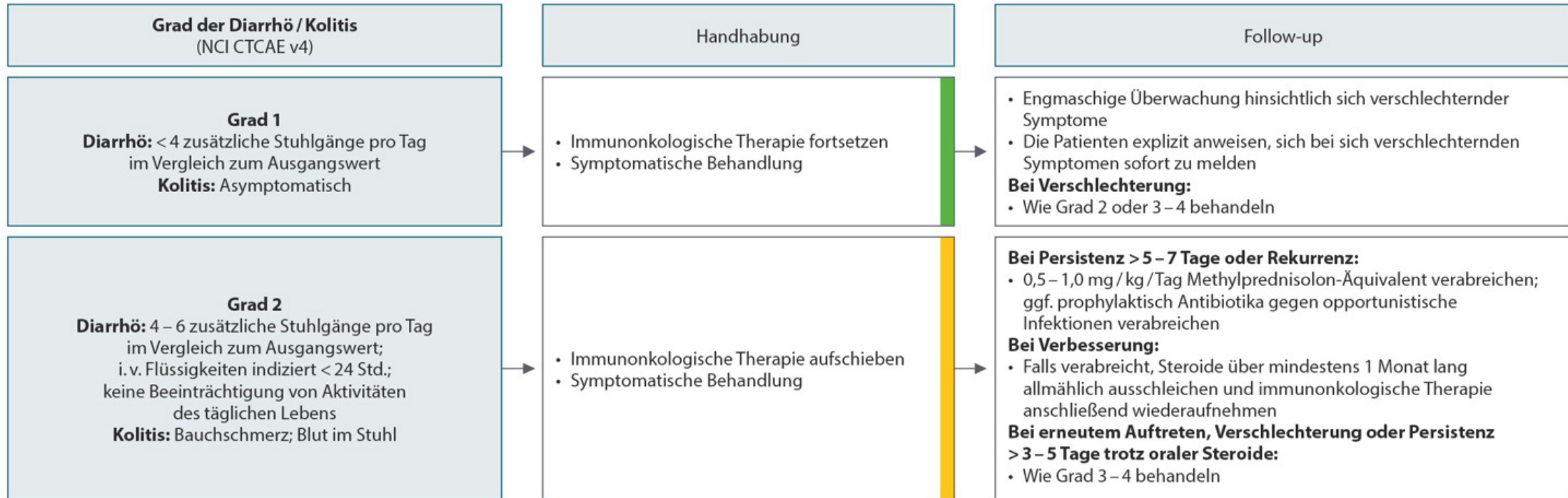


Noch leichtgradiges Schleimhaut-
ödem, 1 Woche nach hochdosierter
Kortikosteroidtherapie

Bilder: Universitätsklinikum Mainz, Dr. Carmen Loquai

Management immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen (1/2)

- Opiate/Betäubungsmittel können Perforationssymptome maskieren.
- Infliximab darf bei Perforation oder Sepsis nicht verwendet werden.



■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Fortsetzung nächste Seite ➡

Management immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen (2/2)



Hinweis: Falls Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö (wie z. B. eine Cytomegalievirus (CMV)-Infektion/ -Reaktivierung) ausgeschlossen wurden und sich die Diagnose der Kortikosteroid-refraktären immunvermittelten Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Kortikosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Kortikosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

← Fortsetzung von voriger Seite

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Hepatotoxizität (Leberschäden)



* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen: Hepatotoxizität

Häufigkeit hepatotoxischer Nebenwirkungen*

Sehr häufig	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase- und Amylase-Anstieg
Häufig	Anstieg des Gesamtbilirubins
Gelegentlich	Hepatitis, Cholestase

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$
AST (=GOT) Aspartat-Aminotransferase, ALT: (=GPT) Alanin-Aminotransferase

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

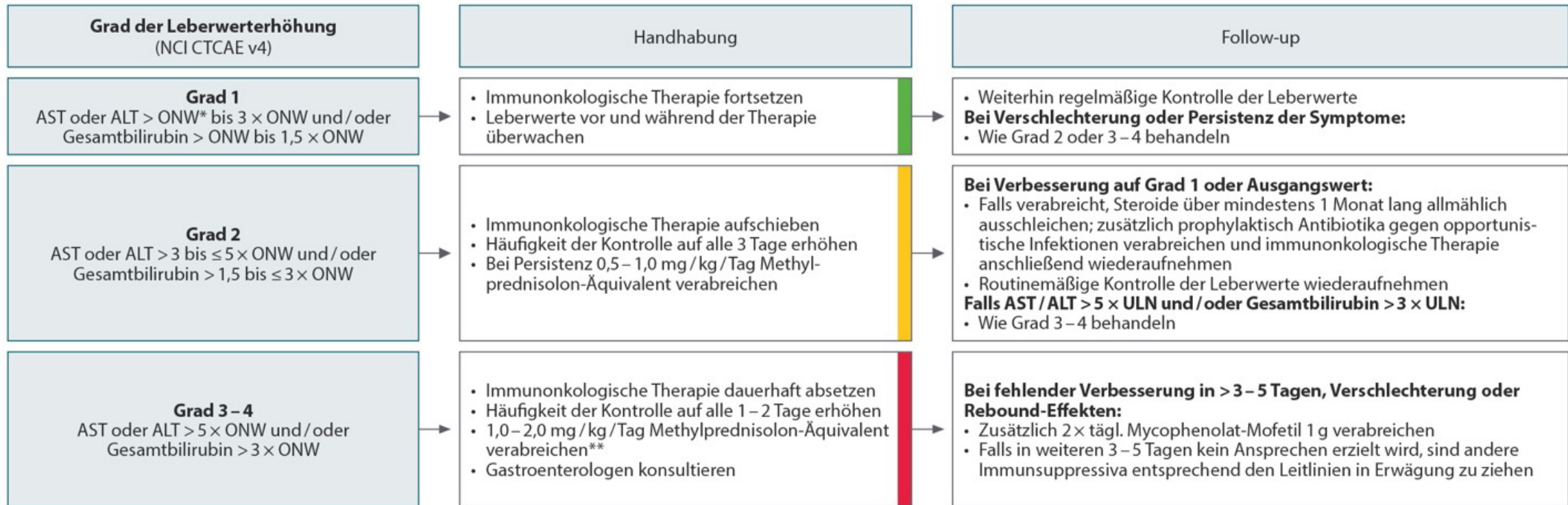
Hepatotoxizität Zeichen und Symptome

- Veränderungen der Laborwerte wie z. B.:
- Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen, Gesamtbilirubin)
- Gelbfärbung von Augen oder Haut (Gelbsucht)
- Schmerzen rechts von der Magengegend
- Müdigkeit



Management immunvermittelte Nebenwirkungen: **Hepatotoxizität**

- Infektiologische Ursachen sind auszuschließen.
- Mögliche Obstruktionen/Tumorprogression sind ggf. mit bildgebenden Verfahren auszuschließen.



■ I-O-Therapie fortführen
 ■ I-O-Therapie aufschieben
 ■ I-O-Therapie abbrechen

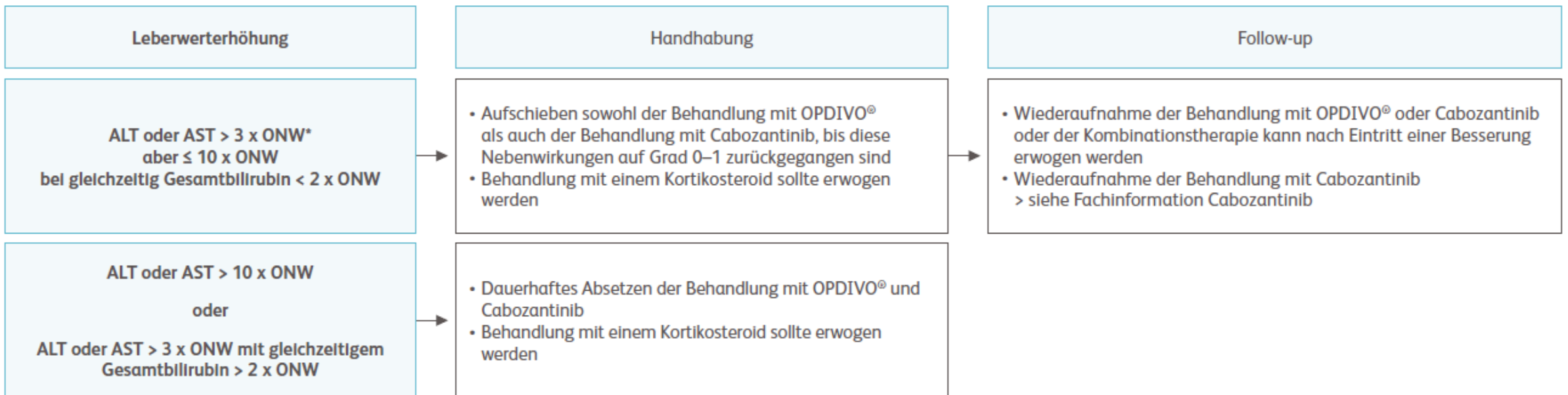
OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

* ONW = Oberer Normwert.

** Die empfohlene Anfangsdosis für Hepatitis (Grad 4) beträgt 2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.

Management immunvermittelte Nebenwirkungen: **Hepatotoxizität**

- Zusätzlich gilt bei einer Leberenzymerrhöhung bei Patient:innen mit Nierenzellkarzinom (RCC), die mit OPDIVO® in Kombination mit Cabozantinib behandelt werden, folgendes:



Eine Dosisanpassung von Cabozantinib sollte zum effektiven Nebenwirkungsmanagement in Erwägung gezogen werden > siehe Fachinformation Cabozantinib.

* ONW = Oberer Normwert.

OPDIVO®-Fachinformation & Cabozantinib-Fachinformation, aktueller Stand

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Endokrinopathien (Hormonfunktionsstörungen)

* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.



Immunvermittelte Nebenwirkungen: Endokrinopathien

Häufigkeit endokriner Nebenwirkungen*

Häufig	<ul style="list-style-type: none">• Hypothyreose• Hyperthyreose• Thyroiditis
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none">• Nebennierenrindeninsuffizienz• Hypophyseninsuffizienz• Hypophysitis• Diabetes mellitus
Selten	<ul style="list-style-type: none">• Hepatitis• Cholestase

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

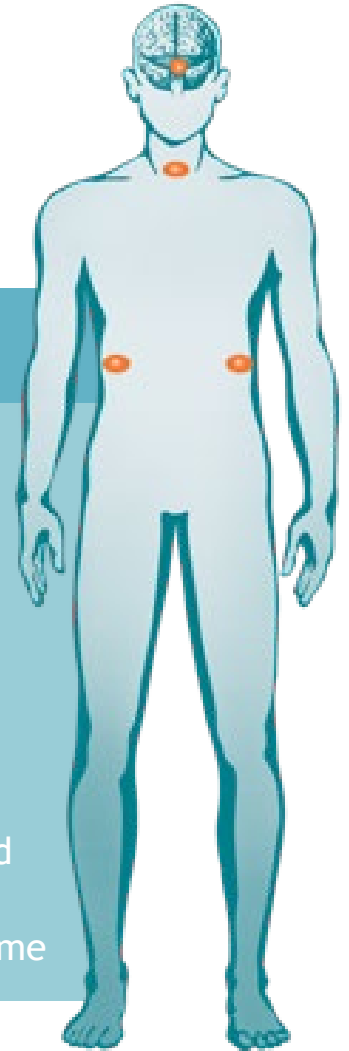
AST (=GOT) Aspartat-Aminotransferase, ALT: (=GPT) Alanin-Aminotransferase

* OPDIVO®-Monotherapie

OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Endokrinopathie - Zeichen und Symptome

- Müdigkeit
- Gewichtsveränderung
- Kopfschmerzen
- Psychische Veränderungen
- Bauchschmerzen
- Veränderter Stuhlgang
- Hypotonie
- Sehstörungen
- Übermäßiger Durst
- Deutlich erhöhte Urinmenge
- Gesteigerter Appetit gepaart mit Gewichtsverlust
- Gefühl von Benommenheit, Schwäche, depressiver Verstimmung, Reizbarkeit und generelles Unwohlsein und andere unspezifische Symptome



Management immunvermittelte Nebenwirkungen: Endokrinopathien (1/2)

- Eine Gesichtsfeldtestung, ein endokrinologisches Konsil und eine Bildgebung sind zu erwägen.
- Die folgenden Algorithmen betreffen die Monotherapie mit Nivolumab sowie dessen Kombination mit Ipilimumab. Leitlinien für das Management immunvermittelter Endokrinopathien bei der Monotherapie mit Ipilimumab finden Sie in der aktuellen YERVOY®-Fachinformation.

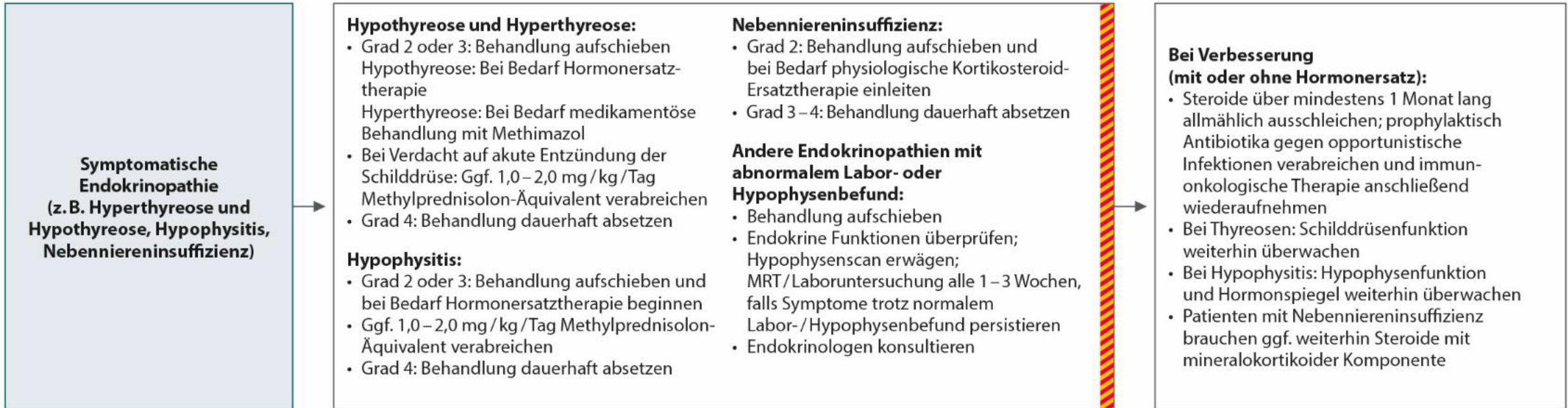
Art der endokrinologischen Nebenwirkung	Handhabung	Follow-up
Asymptomatische TSH-Abweichungen (z. B. Hypothyreose, Hyperthyreose)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie fortsetzen • Endokrinologen konsultieren • Wenn TSH < 0,5 × LLN oder TSH > 2 × ULN oder bei 2 aufeinander folgenden Messungen <p>durchgängig außerhalb des Bereichs: In aufeinander folgenden Zyklen je nach klinischer Indikation FT3-/ FT4-Bestimmung ergänzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung standardmäßig fortsetzen
Bei Verdacht auf adrenale Krise (z. B. schwere Dehydrierung; Hypotonie; Schock, der nicht der aktuellen Erkrankung entspricht)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie aufschieben oder dauerhaft absetzen • Sepsis ausschließen <p>Schwerpunkt auf i. v. Steroiddosis mit mineralokortikoider Aktivität legen</p> <ul style="list-style-type: none"> • i. v. Flüssigkeit • Endokrinologen konsultieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine adrenale Krise ausgeschlossen wurde, Patienten wie bei einer symptomatischen Endokrinopathie behandeln (s. o.)
Diabetes mellitus Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzuckerspiegel überwachen • Hyperglykämie Grad 3: Therapie aufschieben • Hyperglykämie Grad 4: Therapie dauerhaft absetzen <p>Ggf. Endokrinologen konsultieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei schwerer (ab Grad 3) Glykämie: Insulin verabreichen und Therapie bis zur erfolgreichen Stoffwechselkontrolle aufschieben 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verbesserung der Hyperglykämie von Grad 3 auf Grad 1: Immunonkologische Therapie wiederaufnehmen

■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Fortsetzung nächste Seite ➔

Management immunvermittelte Nebenwirkungen: Endokrinopathien (1/2)



■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Fortsetzung von vorheriger Seite ←

Immunvermittelte pulmonale
Nebenwirkungen:

**Pneumonitis
(Lungenschäden)**

* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.



Immunvermittelte pulmonale Nebenwirkungen: Pneumonitis

Häufigkeit pulmonaler Nebenwirkungen*

Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Pneumonitis, Pleuraerguss
Selten	Lungeninfiltration

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

Pneumonitis Zeichen und Symptome

- Atembeschwerden oder Husten
- Radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Verschattungen, fleckförmige Infiltrate)
- Dyspnoe (Luftnot)
- Hypoxie (Sauerstoffmangel)



* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Management immunvermittelte pulmonale Nebenwirkungen: Pneumonitis

- Bildgebende Verfahren sind einzusetzen und ein Pneumologe zu konsultieren:

Grad der Pneumonitis (NCI CTCAE v4)	Handhabung	Follow-up
Grad 1 Nur radiologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie ggf. aufschieben • Alle 2–3 Tage auf Symptome hin kontrollieren • Ggf. Pneumologen oder Infektiologen konsultieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bildgebung mindestens alle 3 Wochen Bei Verbesserung: • Wiederaufnahme der immunonkologischen Therapie Bei Verschlechterung: • Wie Grad 2 oder 3–4 behandeln
Grad 2 Leichte bis mittelschwere neue Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie aufschieben • Pneumologen und Infektiologen konsultieren • Symptome täglich kontrollieren • 1,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Eventuell Bronchoskopie / Lungenbiopsie durchführen 	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bildgebung alle 1–3 Tage Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau: • Steroide über mindestens 1 Monat lang allmählich ausschleichen; immunonkologische Therapie anschließend wiederaufnehmen und ggf. prophylaktisch Antibiotika verabreichen Bei keiner Verbesserung nach 2 Wochen oder Verschlechterung: • Wie Grad 3–4 behandeln
Grad 3–4 Schwere neue Symptome; neue / sich verschlechternde Hypoxie; lebensbedrohlich	<ul style="list-style-type: none"> • Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen • Symptome täglich kontrollieren; stationär behandeln • Pneumologen oder Infektiologen konsultieren • 2,0–4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen • Eventuell Bronchoskopie / Lungenbiopsie durchführen 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Verbesserung auf Ausgangsniveau: • Steroide über mindestens 1 Monat oder länger allmählich ausschleichen; zusätzlich prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen

■ I-O-Therapie fortführen
 ■ I-O-Therapie aufschieben
 ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Nephrotoxizität (Nierenschädigung)

* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.



Immunvermittelte Nebenwirkungen: Nephrotoxizität

Häufigkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen*

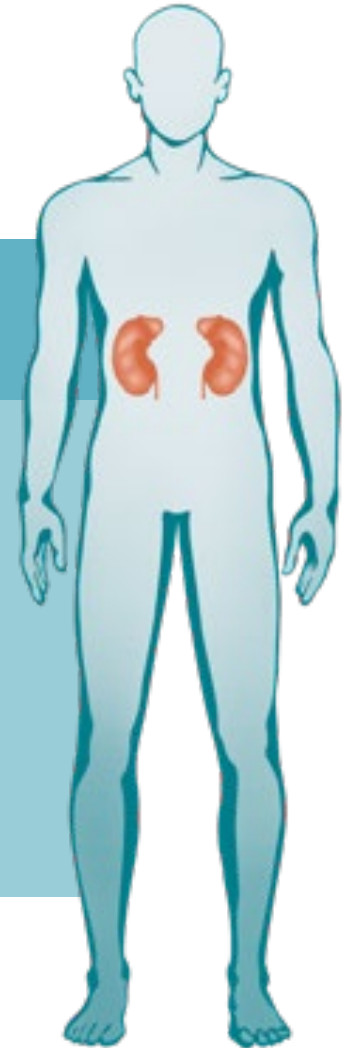
Sehr häufig	Kreatinin-Anstieg, Hyper- und Hypokaliämie, Hyponatriämie
Häufig	Hypernatriämie, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen)
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

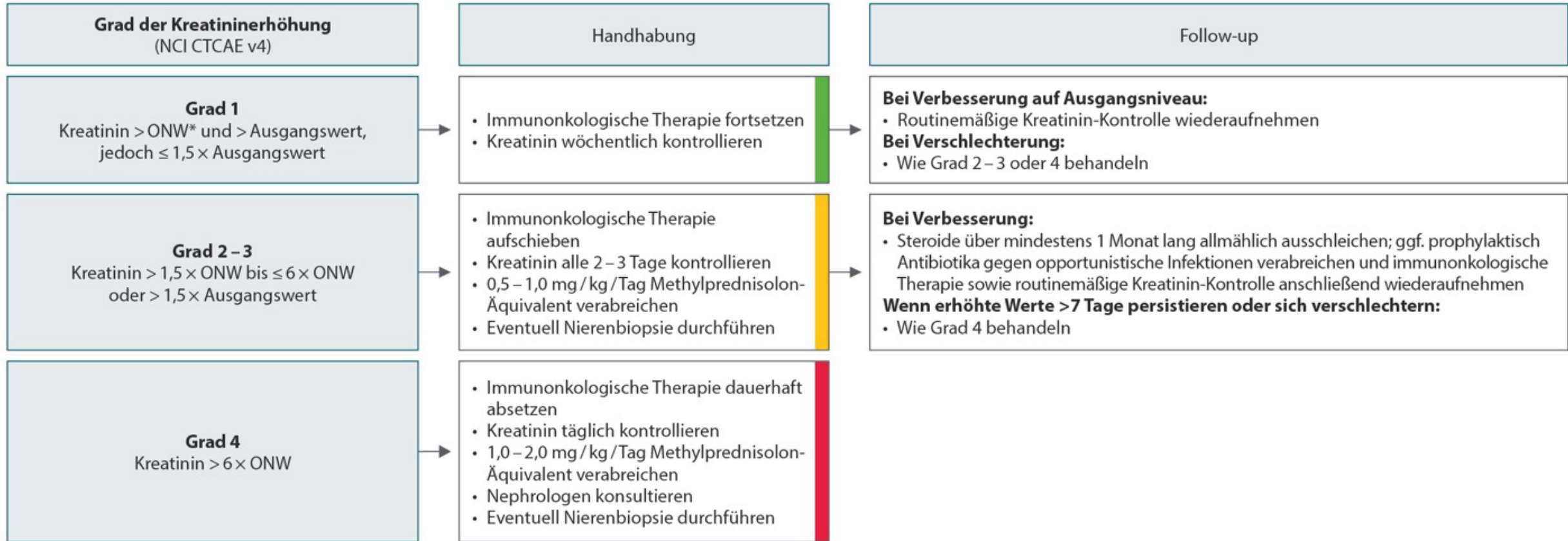
* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Nephrotoxizität Zeichen und Symptome

- Asymptomatischer Anstieg von Serum-Kreatinin
- Andere anomale Nierenfunktionstests
- Verminderte Urinmenge



Management immunvermittelte Nebenwirkungen: Nephrotoxizität



■ I-O-Therapie fortführen
 ■ I-O-Therapie aufschieben
 ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Nervensystem



* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen: Nervensystem

Häufigkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen*

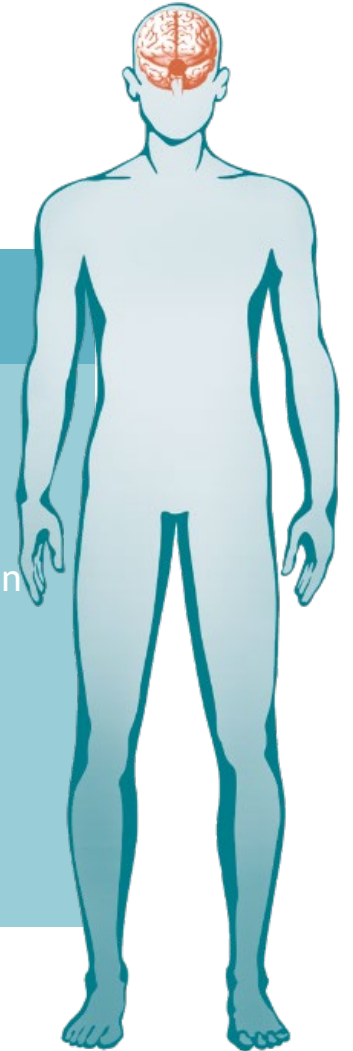
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie, Schwindel
Gelegentlich	Polyneuropathie, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese)
Selten	Guillain-Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, Enzephalitis

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

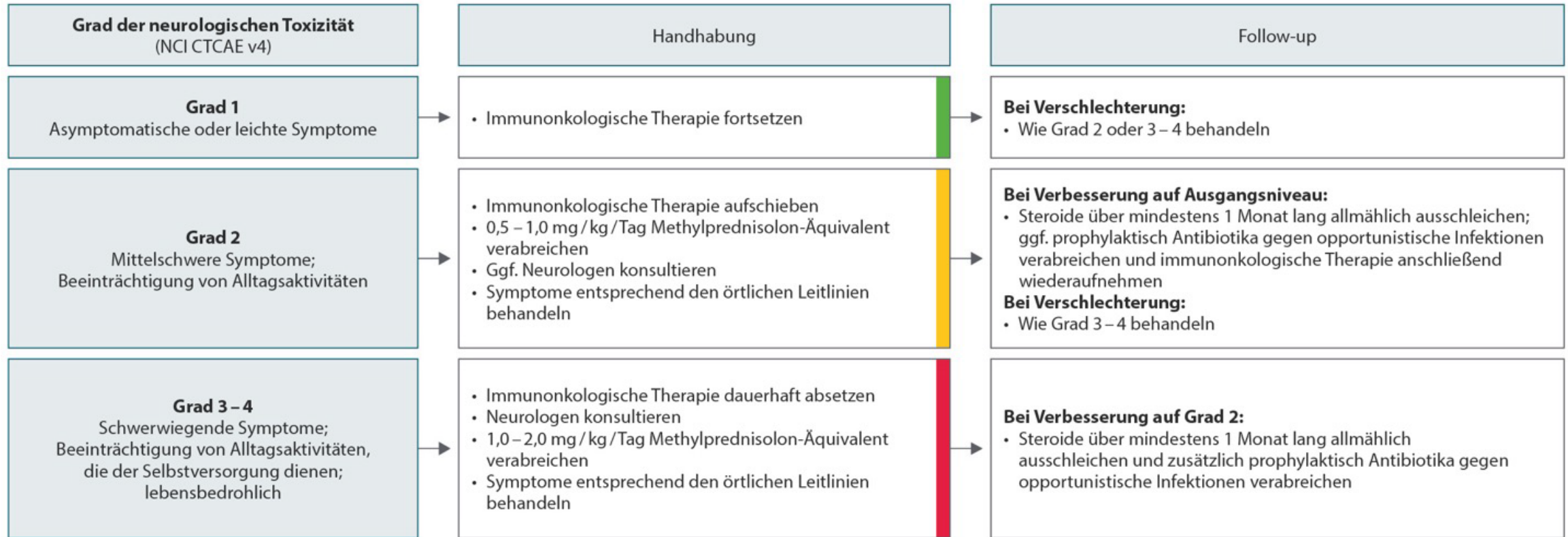
Nervensystem - Zeichen und Symptome

- Neuropathie
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Verwirrung
- Bewusstseinsverlust
- Steifheit im Nacken
- Krampfanfälle
- Plötzliche Stimmungsschwankungen, Wahrnehmungsveränderungen oder Veränderungen des Gedächtnis- oder Urteilsvermögens
- Muskelschwäche (z.B. in Form eines Guillain-Barré-Syndroms oder einer Myasthenie)

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



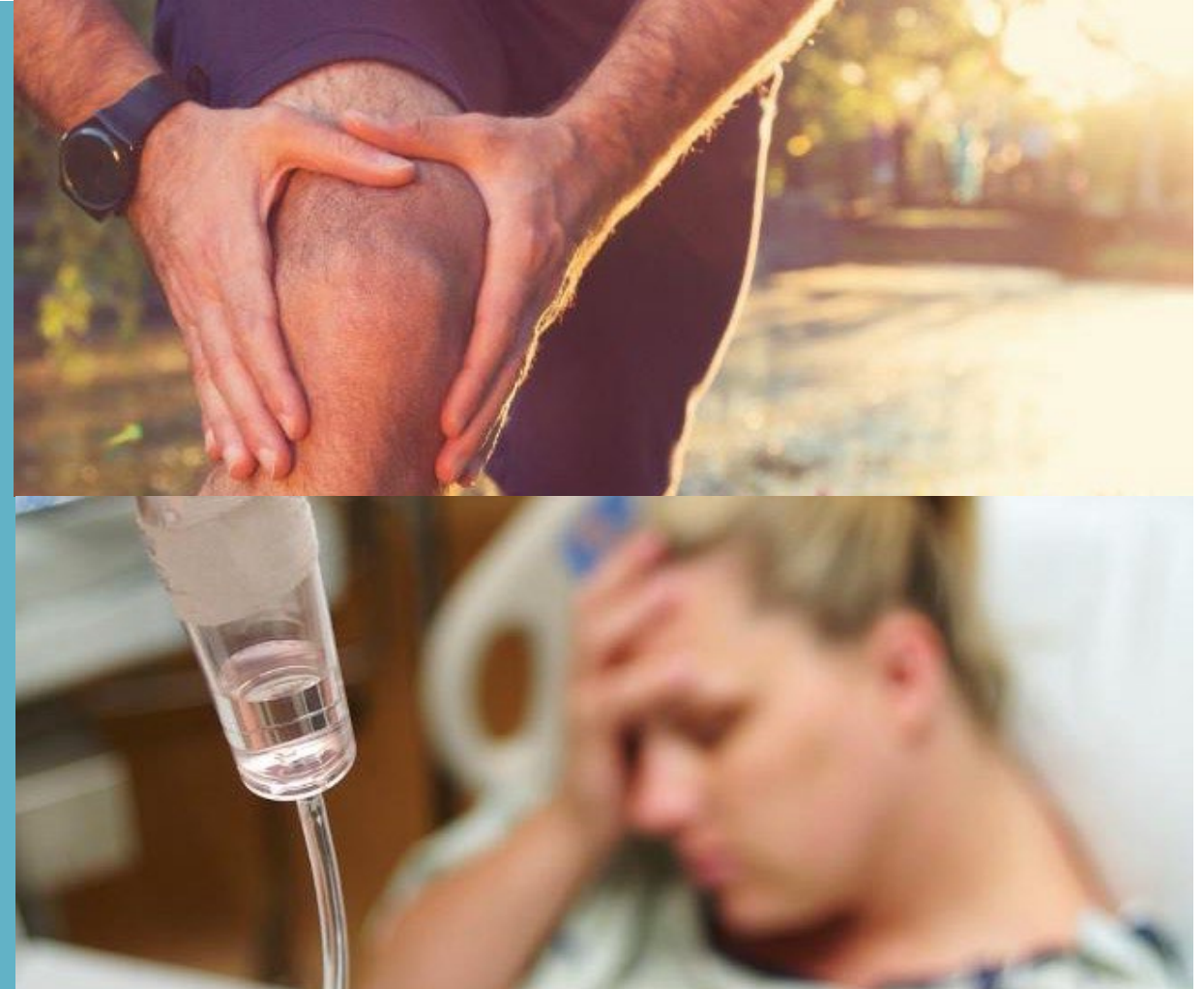
Management immunvermittelte Nebenwirkungen: Nervensystem



■ I-O-Therapie fortführen ■ I-O-Therapie aufschieben ■ I-O-Therapie abbrechen

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen



* Bei den dargestellten Personen handelt es sich um Modellpersonen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen: Infusionsreaktionen

Häufigkeit von Infusionsreaktionen*

Häufig

Infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität
(einschl. anaphylaktische Reaktion)

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$,
sehr selten $<0,01\%$

Infusionsreaktionen Zeichen und Symptome

- Hautrötung/Hautausschlag
- Müdigkeit
- Fieber
- Anaphylaktische Reaktion
- Hypersensibilität

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen: Infusionsreaktionen

Bei Auftreten einer **schweren Infusionsreaktion** muss die Therapie abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Bei **leichter oder mäßiger Infusionsreaktion** kann die Therapie unter engmaschiger **Überwachung** fortgeführt werden.



Andere immunvermittelte Nebenwirkungen: Muskeln

Häufigkeit von Nebenwirkungen am Bewegungsapparat*

Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie
Häufig	Arthritis
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie
Selten	Sjögren-Syndrom, Myopathie, Myositis (einschl. Polymyositis), Rhabdomyolyse

Sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $<10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $<1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $<0,1\%$, sehr selten $<0,01\%$

* OPDIVO®-Monotherapie
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand

Muskeln - Zeichen und Symptome

Immunvermittelte Muskelentzündung, Auflösung von Muskelfasern oder Entzündung des Herzmuskels

- Muskelschmerzen
- Steifheit
- Schwäche
- Verwirrung
- Schmerzen im Brustkorb
- Unregelmäßiger Herzschlag, Herzklopfen
- Verringerte Harnmenge, dunkler Urin
- Schwere Erschöpfung



Andere immunvermittelte Nebenwirkungen: Myotoxizitäten

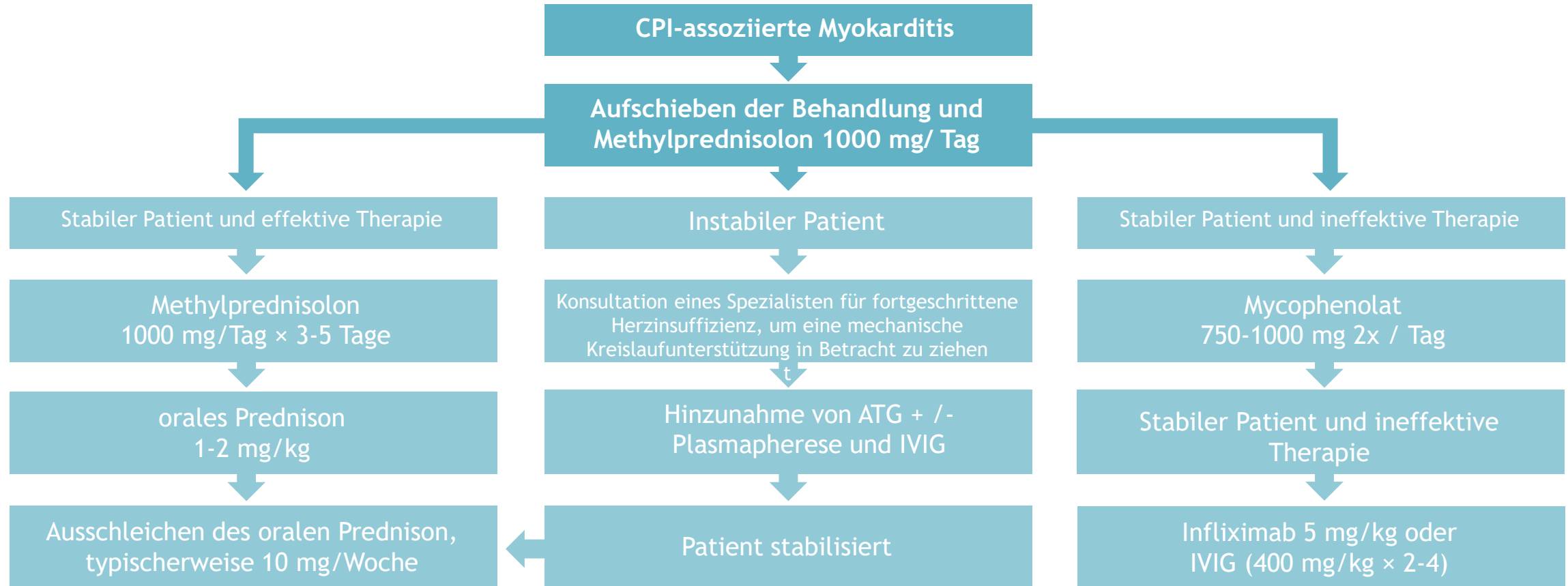
In **seltenen Fällen** wurde bei der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab über eine **Myotoxizität** (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse), einige davon letal, berichtet.

Bei Anzeichen und Symptomen einer Myotoxizität Patient:innen **engmaschig überwachen** und umgehend an eine:n **Spezialist:in** zur Beurteilung und Behandlung überweisen.

Entsprechend des Schweregrades der Myotoxizität die **Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufschieben oder absetzen** und eine geeignete Behandlung beginnen.



Behandlungsalgorithmus CPI assoziierter Myokarditis



Treatment algorithm for ICI-related myocarditis from one independent working group of cardiologists. ATG, antithymocyte globulin; CPI, immune checkpoint inhibitor; IVIG, intravenous immunoglobulin.
 1. Zhang Let al. curr Treat Options Cardiovasc Med 2019;21:32

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab



Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab



Monotherapie mit Ipilimumab



Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen



Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab

Monotherapie mit Nivolumab:

< 1 %: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Myasthenie-Syndrom und Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom



Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab



Monotherapie mit Ipilimumab



Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen



OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab



Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab

Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab:
< 1%: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis

Monotherapie mit Ipilimumab



Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen



Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab



Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab



Monotherapie mit Ipilimumab

Monotherapie mit Ipilimumab:

< 2%: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis

In seltenen Fällen tritt das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom bei der Anwendung von Ipilimumab auf. In seltenen Fällen wurde bei der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab über eine Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse), einige davon letal, berichtet. Bei Anzeichen und Symptomen einer Myotoxizität den Patienten engmaschig überwachen und umgehend an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überweisen. Entsprechend des Schweregrades der Myotoxizität die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufschieben oder absetzen und eine geeignete Behandlung beginnen. Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurden nach der Zulassung Abstoßungen von Transplantaten solider Organe beobachtet.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen



OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Monotherapie mit Nivolumab



Zusätzlich bei der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab



Monotherapie mit Ipilimumab



Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen



Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen:

Adäquate Anamnese durchführen zur Ursachenbestätigung und zum Ausschluss anderer Gründe. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung die immunonkologische Behandlung aufschieben und bei Bedarf Kortikosteroide geben. Bei Besserung kann die immunonkologische Behandlung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide fortgesetzt werden. Bei Wiederauftritt einer schweren immunvermittelten Nebenwirkung sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung sind Nivolumab, Ipilimumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen. Bei Auftreten einer schweren Infusionsreaktion muss die Therapie abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Bei leichter oder mäßiger Infusionsreaktion kann die Therapie unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.

OPDIVO®-Fachinformation & YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln

Allgemeines 

Immunsystem 

Wirkmechanismus 

Anwendung und Verabreichungsschema 

Nebenwirkungen und Management 

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken 

02 Daran gedacht?

Fiktive Patient:innen-Kasuistiken zur Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen

Beispiele



Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Hepatitis

Patienten- informationen:



- Alter: 61
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Weiblich
- Gewicht: 76 kg
- ECOG PS: 1

Krebsdiagnose:

- Malignes Melanom, metastasiert, BRAF mutiert
- Patient erhielt keine vorherige Therapie

Behandlung:

- Nivolumab 1mg/kg IV + Ipilimumab 3 mg/kg IV q3w x 4 Dosen
- Erhaltungstherapie Nivolumab 480 mg IV q4w bis zur Progression der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Hepatitis

Patienten- informationen:



- Alter: 61
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Weiblich
- Gewicht: 76 kg
- ECOG PS: 1

Präsentation

- Patient war asymptomatisch bis zum Routine Screening

Labor-Tests

- LFT Ergebnis zeigte normale Bilirubin Werte, jedoch 2-3 x ONW ALT und AST Level
- ALT: 91 U/L (RR: 10-40 U/L)
- AST: 90 U/L (RR: 10-40 U/L)
- Alle anderen Laborwerte waren weiterhin normal
- Es konnte keine klare alternative Ätiologie durch den HCP bestimmt werden

Bildgebung

- N/A

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Hepatitis

Patienten- informationen:



- Alter: 61
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Weiblich
- Gewicht: 76 kg
- ECOG PS: 1

Diagnose

- Immun-vermittelte Hepatitis (AST/ALT 2-3x ULN)

Therapie

Behandlungsplan

- Fortführung der Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab
- Fortführung des Routine Monitorings der LFTs
- Erwägung einer gastroenterologischen Konsultation

Nachbeobachtung

- Die Hepatitis des Patienten klang 6 Wochen nach Beginn der Behandlung normal ab (d.h. Labortests waren normal)

Weitere Überwachung bzgl. der Entwicklung potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Kolitis

Patienten- informationen:



- Alter : 62
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 91 kg
- KPS: 80

Krebsdiagnose:

- Fortgeschrittenes RCC, intermediäres Risiko per IMDC
- < 1 Jahr von der Diagnose bis zur Behandlung, Patient erhielt keine vorherige Therapie

Behandlung:

- Nivolumab 3 mg/kg IV + Ipilimumab 1 mg/kg IV q3w x 4 Dosen
- Erhaltungstherapie Nivolumab 240 mg IV q2w bis zur Progression der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Kolitis

Patienten- informationen:



- Alter : 62
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 91 kg
- KPS: 80

Präsentation

- 5 Wochen nach Therapiestart → Patient berichtete von Diarrhö (3 zusätzliche Stuhlgänge / Tag über der Baseline; an 2 aufeinanderfolgenden Tagen)
- Heute wies der Patient Diarrhö von 3-6 wässrigen Stuhlgängen / Tag über der Baseline für > 5 Tage auf, mit leichten Krämpfen und Bauchschmerzen

Labor-Tests

- CBC, CMP Ergebnisse im normalen Bereich
- C. difficile Test negativ, Ausschluss möglicher Infektionen
- Nicht-immunvermittelte Ätiologien wurden ausgeschlossen

Bildgebung

- N/A

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Kolitis

Patienten- informationen:



- Alter : 62
- Ethnische Abstammung: Kaukasisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 91 kg
- KPS: 80

Diagnose

- Grad 2 immun-vermittelte Kolitis

Therapie

Behandlungsplan

- Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab aufschieben
- 0,5 - 1,0 mg / kg / Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen; ggf. prophylaktisch Antibiotika gegen opportunistische Infektionen verabreichen
- Konsultation eines Spezialisten wenn notwendig

Nachbeobachtung

- Während der Nachbeobachtung wurde die Kortikosteroidtherapie aufrechterhalten bis zum Abklingen der Symptome, danach Ausschleichen der Steroide über mindestens 1 Monat

Wiederaufnahme von Nivolumab + Ipilimumab

- basierend auf dem Fehlen von Symptomen im Zusammenhang mit einer Kolitis

Weitere Überwachung bzgl. der Kolitis und der Entwicklung potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Endokrinopathien (atypisch)

Patienten- informationen:



- Alter : 60
- Ethnische Abstammung: Asiatisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 69 kg
- ECOG PS: 0

Krebsdiagnose:

- RCC, Stadium IV, intermediäres Risiko per IMDC Risk Kriterien
- < 1 Jahr von der Diagnose bis zur Behandlung, Patient erhielt keine vorherige Therapie

Behandlung

- Nivolumab 3 mg/kg IV + Ipilimumab 1 mg/kg IV q3w x 4 Dosen
- Erhaltungstherapie Nivolumab 240 mg IV q2w bis zur Progression der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Endokrinopathien (atypisch)

Patienten- informationen:



- Alter : 60
- Ethnische Abstammung: Asiatisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 69 kg
- ECOG PS: 0

Präsentation

- Fatigue, Gewichtsverlust und Schwindel 15 Wochen nach Beginn der Krebsbehandlung

Labor-Tests

- Die CMP-Ergebnisse lagen innerhalb der normalen Grenzen, mit Ausnahme der Natriumwerte, die unter dem Normalwert lagen: 125 mmol / L (RR: 136-145 mmol / L)
- LFT Ergebnisse weiterhin innerhalb des normalen Bereichs
- Der morgendliche Cortisolspiegel lag unter dem Normalwert: <1 µg/dL (RR: 5-25 µg/dL) und ACTH Level lag über dem Normalwert: >65 pg/mL (RR: 10-60 pg/mL)
- Das Ergebnis des ACTH-Stimulationstests lag unter dem Normalwert: 7.38 µg/dL (RR: >18 µg/dL) (Bestätigung der primären Nebenniereninsuffizienzdiagnose)

Bildgebung

- Abdominaler CT-Scan war normal und zeigte keine Anzeichen einer Adrenalitis

Fiktive Patientenkasuistik - Behandlung von potentiellen immunvermittelten Nebenwirkungen für Nivolumab + Ipilimumab

Immunvermittelten Nebenwirkung: Endokrinopathien (atypisch)

Patienten- informationen:



- Alter : 60
- Ethnische Abstammung: Asiatisch
- Geschlecht: Männlich
- Gewicht: 69 kg
- ECOG PS: 0

Diagnose

- Grad 2 primäre Nebenniereninsuffizienz

Therapie

Behandlungsplan

- Therapie mit OPDIVO + YERVOY aufschieben
- 1,0 - 2,0 mg / kg / Tag Methylprednisolon-Äquivalent verabreichen
- Konsultation eines Endokrinologen wenn notwendig

Nachbeobachtung

- Die Kortikosteroidtherapie wurde beibehalten, bis die Symptome abgeklungen waren; danach Ausschleichen über mindestens 1 Monat

Wiederaufnahme von Nivolumab + Ipilimumab

- basierend auf dem Fehlen von Symptomen im Zusammenhang mit Nebenniereninsuffizienz

Weitere Überwachung bzgl. der Entwicklung potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln >

02 Daran gedacht? ✓

HCP

Checkliste Netzwerk →

Checkliste Patient:innen →

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln >

02 Daran gedacht? ✓

HCP

Checkliste Netzwerk →

Checkliste Patient:innen →

Daran gedacht? Netzwerk intern und extern

Checkliste,
Hilfestellung & Support



Das eigene Netzwerk ist wichtig - intern und extern.



Checkliste



Hilfestellung & Support

→ 1. Sicherheit

→ Sichere Anwendung

→ 2. Intern: Strukturen und Prozesse

→ Informationen

→ 3. Extern: Netzwerk

→ Aktiver Austausch

Das eigene Netzwerk ist wichtig - intern und extern.



Checkliste

1. Sicherheit

- Sind Hausärzt:innen der Patient:innen informiert?
- Ist die Kitteltaschenkarte zur Behandlung der NW griffbereit und auch meinen Kolleg:innen bekannt?
- Ist der Einsatz des RMP-Materials intern Standard und ist der Prozess definiert?



Hilfestellung & Support

Sichere Anwendung

- RMP-Material: Patientenkarte; bei YERVOY® zusätzlich Patientenbroschüre
- Kitteltaschenkarte

Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen:

- Nivolumab (OPDIVO®) (anti-PD-1)
- Ipilimumab (YERVOY®) (anti-CTLA-4)
- Kombinierte Anwendungen von Nivolumab und Ipilimumab
- Kombinierte Anwendung von Nivolumab und dem Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) Cabozantinib

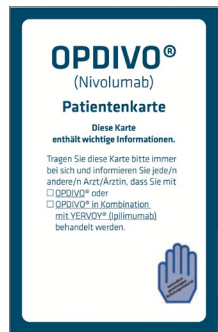
Diese Kitteltaschenkarte enthält Empfehlungen zur Handhabung:

- pulmonalen Nebenwirkungen
- Hautnebenwirkungen
- muskuloskelettrale Nebenwirkungen
- gastrointestinale Nebenwirkungen
- neurologischen Nebenwirkungen
- hepatischen Nebenwirkungen
- endokrinen Nebenwirkungen

Eine frühzeitige Erkennung von Nebenwirkungen und eine anhaltende Wirksamkeit, für deren während der Kombinationstherapie zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten. In hochdosiserhaltender, systemischer Kombinationstherapie ist die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen notwendig.

Bristol Myers Squibb

Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen:



Das eigene Netzwerk ist wichtig - intern und extern.



Checkliste



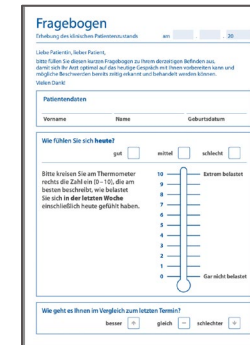
Hilfestellung & Support

2. Intern: Strukturen und Prozesse

- Ist der Prozess für **Patient:innenkontakt** definiert? (Aufnahme, Anruf, F2F, Infusion, Terminvereinbarung, Überweisung, Rücknahme von Fachärzt:innen)
- Gibt es eine **24h/7-Tage** Telefonnummer?

Informationen

- Patiententagebuch
- Fragebogen Allgemeinbefinden
- Arztbrief an Haus- und Fachärzt:innen



Das eigene Netzwerk ist wichtig - intern und extern.



Checkliste



Hilfestellung & Support

3. Extern: Netzwerk

- Sind alle Ansprechpartner:innen bekannt?
- Haben die Fachärzt:innen genügend Kapazitäten?
- Sind alle Unterlagen, die Fachärzt:innen benötigen, hinterlegt?
- Sind die Fachärzt:innen für die Patient:innen gut erreichbar?
- Kann ich eine Wegbeschreibung mit Umgebungsinfos abgeben?

Aktiver Austausch

- Workshops
- Round Tables
- Etc.

+ Inhalte

Sicherer Umgang mit immunonkologischen Substanzen

01 Verstehen, Erkennen und Handeln >

02 Daran gedacht? ✓

HCP

Checkliste Netzwerk →

Checkliste Patient:innen →

Daran gedacht? Patient:innen

Checkliste,
Hilfestellung & Support



Was sollte im Umgang mit Patient:innen bedacht werden?



Checkliste



Hilfestellungen & Support

→ Gibt es Ängste?

→ Zum Nachlesen ...

→ Haben meine Patient:innen verstanden?

→ Zum Erklären ...

→ Haben meine Patient:innen ...?

→ Zur Sicherheit ...

Was sollte im Umgang mit Patient:innen bedacht werden?



Checkliste

Gibt es Ängste?

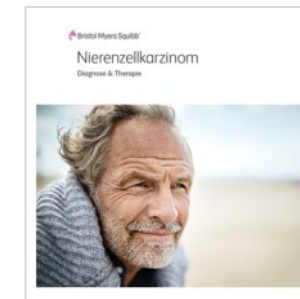
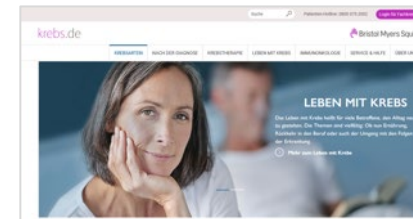
- ... vor der Therapie?
- ... vor Cortison?
- ... dass die Therapie bei möglichen NW „weggenommen“ wird?
- ... sonstige?



Hilfestellung & Support

Zum Nachlesen für Patient:innen ...

- Indikationsbroschüre
- Patienten-Broschüren: z.B. Thema Ernährung, etc.
- Website: www.krebs.de



Was sollte im Umgang mit Patient:innen bedacht werden?



Checkliste

Haben meine Patient:innen verstanden?

- ... dass es wichtig ist, sich bei NW und NW-Verschlechterungen sofort zu melden?
- ... dass NW überall und zeitgleich in mehreren Organen auftreten können?
- ... dass NW erst verzögert auftreten können - sogar nach bereits beendeter Therapie?



Hilfestellung & Support

Zum Erklären ...

- Erklär-Film, Texte und Downloadmaterialien auf Website www.krebs.de
- Sonstiges ...



Was sollte im Umgang mit Patient:innen bedacht werden?



Checkliste



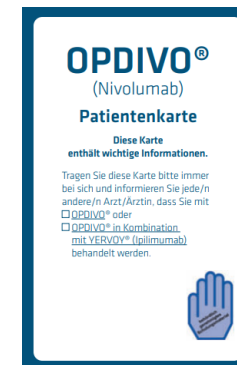
Hilfestellung & Support

Haben meine Patient:innen ...?

- ... das richtige Material mit Praxisstempel und Telefonnummer der behandelnden Ärzt:innen?
- ... ergänzende Materialien zum Nachlesen?
- ... die Patientenkarte immer dabei und kennen deren Wichtigkeit?

Zur Sicherheit ...

- Patiententagebuch
- Patientenkarte



Basistext OPDIVO®



OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw.:** Als Monother. b. Erw. f. d. Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. od. met.) Melanoms. Als Monother. b. Erw. zur adjuv. Behandl. d. Melanoms mit Lymphknotenbeteilig. od. Metastasierg. nach vollst. Resektion. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt. od. met. NSCLC nach vorheriger CTx b. Erw.. Als Monother. b. Erw. zur Behandl. d. fortgeschritt. RCC nach Vorther.. Als Monother. zur Behandl. d. rezidiv. od. refrakt. cHL b. Erw. nach ASCT u. Behandl. m. Brentuximab Vedotin. Als Monother. zur Behandl. d. rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms d. Kopf-Hals-Bereichs b. Erw. mit Progress. während od. nach Pt-basierter Ther.. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt. nicht resezierb. od. met. Urothelkarzinoms b. Erw. nach Versagen vorheriger Pt-haltiger Ther.. Als Monother. zur adjuv. Behandl. d. MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ b. Erw. mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resekt. d. MIUC Als Monother. zur Behandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms d. Ösophagus b. Erw. nach vorheriger fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Komb.-CTx. Als Monother. zur adjuv. Behandl. d. Karzinome d. Ösophagus od. d. gastroösophag. Übergangs b. Erw. mit patholog. Resterkr. nach vorheriger neoadjuv. Chemoradiother.. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Lymphopenie; Anämie; Leukopenie; Neutropenie; Thrombozytopenie; vermind. Appetit; Hyperglykämie; Hypoglykämie; Kopfschm.; Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Bauchschm.; Obstipation; Hautausschl.; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Fatigue; Pyrexie; Ödeme; Anstieg AST; Hyponatriämie; Hypoalbuminämie; Anstieg alkal. Phosphatase, Kreatinin, ALT, Lipase; Hyperkaliämie; Anstieg Amylase; Hypokalziämie; Hypomagnesiämie; Hypokaliämie; Hyperkaliämie. **Häufig:** Pneumonie; Bronchitis; Infusionsbed. Reakt.; Hypersensib. (einschl. anaphylakt. Reakt.); Hypothyreose; Hyperthyreose; Thyroiditis; Dehydr.; Gew.-Verlust; periph. Neuropathie; Schwindelgef.; verschwomm. Sehen; trock. Augen; Tachykard.; Vorhofflimm.; Hypertonie; Pneumonitis; Pleuraerguss; Kolitis; Stomatitis; trock. Mund; Vitiligo; trock. Haut; Erythem; Alopezie; Urtikaria; Arthritis; Nierenvers. (einschl. akuter Nierenschäd.); Schm.; Schm. in d. Brust; Anstieg Gesamtbilirubin; Hypernatriämie; Hypermagnesiämie. **Gelegentl.:** Eosinophilie; Sarkoidose; Nebenniereninsuff.; Hypophyseninsuff.; Hypophysitis; Diabetes mell.; metabol. Azidose; Polyneuropathie; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); Uveitis; Myokarditis; perikard. Erk.; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Lungeninfiltr.; Pankreatitis; Gastritis; Hepatitis; Cholestase; Psoriasis; Rosazea; Erythema multiforme; rheumat. Polymyalgie. **Selten:** Asept. Meningitis; Histiozytär nekrotisier. Lymphadenitis (Kikuchi-L.); diab. Ketoazidose; Hypoparathyreoidismus; Guillain-Barré-Syndr.; Demyelinisier.; myasthenes Syndr.; Enzephalitis; Vaskulitis; Zwölffingerdarmgeschw.; tox. epiderm. Nekrolyse; Stevens-Johnson-Syndr.; Sjögren-Syndr.; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Rhabdomyolyse; tubulointerstit. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; Tumorlyse-Syndr.; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; Lichen sclerosus; and. Lichenerkrank..

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15 T867; Irland. Stand: v27.

Basistext OPDIVO® in Kombinationen



OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetsäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid; Natriumchlorid; Mannitol; Pentetsäure; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw. OPDIVO®/ YERVOY® in Komb. mit Ipilimumab/Nivolumab:** Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierb. oder met.) Melanoms b. Erw.. Im Vergl. z. Nivolumab Monother. wurde in der Komb. Nivolumab mit Ipilimumab nur b. Patienten mit niedr. Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg d. PFS u. OS gezeigt. Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw. mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil. Mit 2 Zyklen Pt-basierter CTx. f. die Erstlinienther. d. met. NSCLC b. Erw., deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation od. ALK-Translokation aufweisen. Erstlinienther. d. nicht-resezierb. malignen Pleuramesothelioms bei Erw.. Behandl. d. met. dMMR- oder MSI-H-CRC bei Erw. nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinations-CTx. Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erw.. **OPDIVO® in Komb. mit Chemotherapie:** In Komb. mit fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. HER2-negat. fortgeschritt. od. met. Adenokarzinome d. Magens, d. gastroösophagealen Übergangs od. d. Ösophagus b. Erw., deren Tumoren PD-L1 (CPS ≥ 5) exprimieren. In Komb. fluoropyrimidin- u. Pt-basierter Kombinations-CTx für die Erstlinienbehandl. d. nicht resezierb. fortgeschritt., rezidiv. od. met. Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erw.. **OPDIVO® in Komb. mit Cabozantinib:** Erstlinienther. d. fortgeschritt. RCC b. Erw.. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Komb. Nivolumab mit Ipilimumab und/oder Chemotherapie oder Cabozantinib: Sehr häufig:** Infekt. d. oberen Atemwege; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie; Lymphopenie; Neutropenie; Hypothyreose; Hyperthyreose; vermind. Appetit; Hyperglykämie; Hypoglykämie; Hypoalbuminämie; Gewichtsverl.; Kopfschm.; Schwindelgef.; ^{periph.} Neuropathie; Dysgeusie; Hypertonie; Husten; Dyspnoe; Dysphonie; Diarrhö; Erbr.; Übelk.; Bauchschm.; Obstipation; Stomatitis; Dyspepsie; Hautausschl.; Pruritus; Palmar-plant. Erythrodyssästhesiesyndr.; Muskel- u. Skelettschm.; Arthralgie; Muskelspasmen; Proteinurie; Fatigue; Pyrexie; Ödeme (einschl. periph. Ö.); Anstieg alkal. Phosphatase, AST, ALT, Gesamtbilirubin, Kreatinin, Amylase, Lipase; Hyponatriämie; Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hypokalziämie; Anstieg Transaminasen, Hypomagnesiämie; Hypernatriämie; Hypophosphatämie; Hypermagnesiämie. **Häufig:** Pneumonie; Bronchitis; Konjunktivitis; Eosinophilie; febrile Neutropenie; Infusionsbed. Reakt.; Hypersensib. (einschl. anaphylaktische Reakt.); Thyroiditis; Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Hypophyseninsuff.; Diabetes mell.; Dehydr.; Parästhesie; Tinnitus; verschwom. Sehen; trock. Augen; Tachykardie; Vorhofflimm.; Thrombose; Pneumonitis; Lungenembolie; Pleuraerguss; Epistaxis; Kolitis; Pankreatitis; Gastritis; trock. Mund; Mundschm.; Hämorrhoiden; Hepatitis; Alopezie; Vitiligo; Urtikaria; trock. Haut; Erythem; Hauthyperpigmentier.; Änd. d. Haarfarbe; musk. Schwäche; Arthritis; Nierenvers. (einschl. akuter Nierenschäd.); Schm. in d. Brust; Schm.; Schüttelfrost; Anstieg TSH, Gamma-Glutamyltransferase, Cholesterin im Blut; Hypertriglyzeridämie. **Gelegentl.:** Infusionsbed. Überempfindl.-reakt.; diab. Ketoazidose; metabol. Azidose; Polyneuropathie; Peroneuslähm.; autoimm. Neuropathie (einschl. Gesichtsnerv- u. Abduzensparese); (autoimmune) Enzephalitis; Myasthenia gravis; Guillain-Barré-Syndr.; myasthenes Syndr.; Uveitis; Episkleritis; Myokarditis; Arrhythmie (einschl. ventrik. A.); Bradykardie; Duodenitis; Dünndarmperfor.; Glossodynie; Stevens-Johnson-Syndr.; Erythema multiforme; Psoriasis; Polymyalgia rheumatica; Myopathie; Myositis (einschl. Polym.); Osteonekrose d. Kiefers; Fistel; (tubulointerstit.) Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. **Selten:** Asept. Meningitis; Sarkoidose; Hypoparathyreoidismus; Tumorlyse-Syndr.; Neuritis; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; Darmperfor.; Tox. epiderm. Nekrolyse; Lichen sclerosus; and. Lichenerkank.; Spondyloarthropathie; Sjögren-Syndr.; Rhabdomyolyse. **Nicht bekannt:** Hämophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstoß. solides Organtransplantat; perikard. Erkrank..

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254; Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15; D15 T867; Irland. Stand d. Textes: v15.

Basistext YERVOY®



YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat z. Herst. e. Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure u. Wasser f. Injektionszwecke. **Anw.:** Als Monother. z. Behandl. d. fortgeschritt. (nicht resezierbar. od. met.) Melanoms bei Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahre. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** **Sehr häufig:** vermind. Appetit; Diarrho; Erbr.; Ubelk.; Verstopf.; Bauchschm.; Ausschlag; Pruritus; Muskel- u. Skelettschm.; Fatigue; Reakt. an d. Injektionsstelle; Pyrexie; Odeme; Schm.. **Häufig:** Sepsis; Harnwegsinfekt.; Infek. d. Atemwege; Tumorschm.; Anämie; Lymphopenie; Thrombozytopenie; Neutropenie; Hypopituitarismus (einschl. Hypophysitis); Hypothyreose; Dehydr.; Hypokaliämie; Gewichtsverl.; Hyponatriämie; Verwirrth.; Depression; periph. sensor. Neuropathie; Schwindel; Kopfschm.; Lethargie; kraniale Neuropathie; Gehirnodeme; periphere Neuropathie; verschwom. Sehen; Augenschm.; Arrhythmie; Vorhofflimm.; Hypotonie; Hautrot.; Hitzewall.; Dyspnoe; Husten; allerg. Rhinitis; gastrointest. Hamorrhagie; Kolitis; gastroösophageale Refluxkrank.; Schleimhautentzünd.; Gastroenteritis; Stomatitis; Leberfunktionsstor.; Dermatitis; Erythem; Vitiligo; Urtikaria; Ekzem; Alopezie; Nachtschweis; trock. Haut; Arthralgie; Myalgie; Muskelspasmus; Arthritis; Nierenvers.; Schüttelfrost; Asthenie; grippeahn. Erkrank.; Anstieg Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkal. Phosphatase, Bilirubinwerte, Lipase. **Gelegentlich:** sept. Schock; Pneumonie; paraneoplast. Syndr.; hamolyt. Anämie; Eosinophilie; Hypersensitivität; Nebenniereninsuff.; sek. Nebenniereninsuff.; Hyperthyreose; Hypogonadismus; Alkalose; Hypophosphatämie; Tumorlysesyndr.; Hypokalziämie; Veränd. d. psych. Verfassung; vermind. Libido; Guillain Barre Syndr.; Meningitis (asept.); zent. autoimm. Neuropathie (Enzephalitis); Synkope; Ataxie; Tremor; Myoklonie; Dysarthrie; Uveitis; Glaskörperblut.; Iritis; Augenodem; Blepharitis; vermind. Sehscharfe; Fremdkörpergef. i. d. Augen; Konjunktivitis; Vaskulitis; Angiopathie; periph. Ischämie; orthostat. Hypotonie; respirator. Insuff.; akut. respirator. Distress-Syndr.; Lungeninfiltr.; Lungenodem; Pneumonitis; gastrointest. Perfor.; Dickdarmperfor.; intest. Perfor.; Peritonitis; Divertikulitis; Pankreatitis; Enterokolitis; Magengeschw.; Dickdarmgeschw.; Ösophagitis; Ileus; Proktitis; Lebervers.; Hepatitis; Hepatomegalie; Gelbsucht; tox. epiderm. Nekrolyse; leukozytoklast. Vaskulitis; Hautabschabung; Veränd. d. Haarfarbe; rheumat. Polymyalgie; Myositis; Muskelschwache; Glomerulonephritis; autoimm. Nephritis; Nierentubulusazidose; Hamaturie; n. infekt. Zystitis; Proteinurie; Amenorrhoe; multi. Organvers.; system. inflammator. Response-Syndr.; infusionsbed. Reak.; Anstieg Gamma-Glutamyltransferase, Kreatininwerte, thyreotropen Hormon i. Blut; Vermind. Cortisolspiegel, Corticotropinspiegel; Anstieg Amylase; pos. antinukleare Antikörper; Vermind. Testosteronspiegel;. **Selten:** (Autoimm.) Thyroiditis; Typ-1-Diabetes mell. (einschl. diab. Ketoazidose); Myasthenia gravis; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndr.; seröse Netzhautablos.; Arteriitis temporalis; Erythema multiforme; Psoriasis; Arzneimittlexanthem m. Eosinophilie u. system. Symptomen (DRESS); Polymyositis; Vermind. thyreotropen Hormon i. Blut, Thyroxinspiegel; anomaler Prolaktinspiegel i. Blut. **Sehr selten:** Anaphylakt. Reak.. **Nicht bekannt:** Hamophagozyt. Lymphohistiozytose; Abstos. solides Organtransplantat; Myelitis; Pemphigoid.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand: v19.