



Tips and tricks checkpointinhibitors

23 januari 2020

Djura Piersma

Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

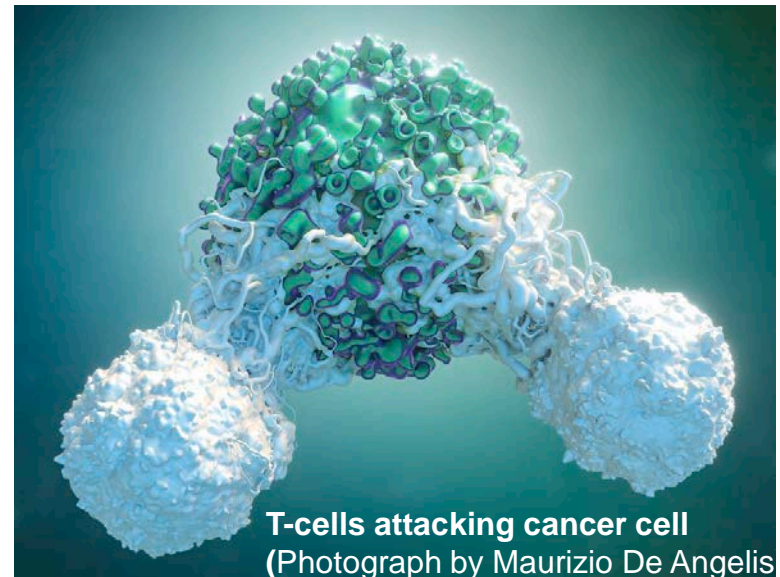
Naam: Djura Piersma

Organisatie: Medisch Spectrum Twente

- Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling
- Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

Type van verstrengeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	
Wetenschappelijke adviesraad:	Amgen, BMS, Pierre Fabre, Novartis

Inhoud



Inleiding immuun-checkpointinhibitoren (ICIs of CPIs)

- Achtergrond en overzicht middelen

Moeilijkheden:

- Selectie: welke patiënten?
- Responseevaluatie: hoe weet je of het werkt? Wanneer stoppen?
- Bijwerkingen: casuïstiek en richtlijnen

meestal obv data/-ervaring melanoom

Dit zijn:

A. Jacobse en van Es

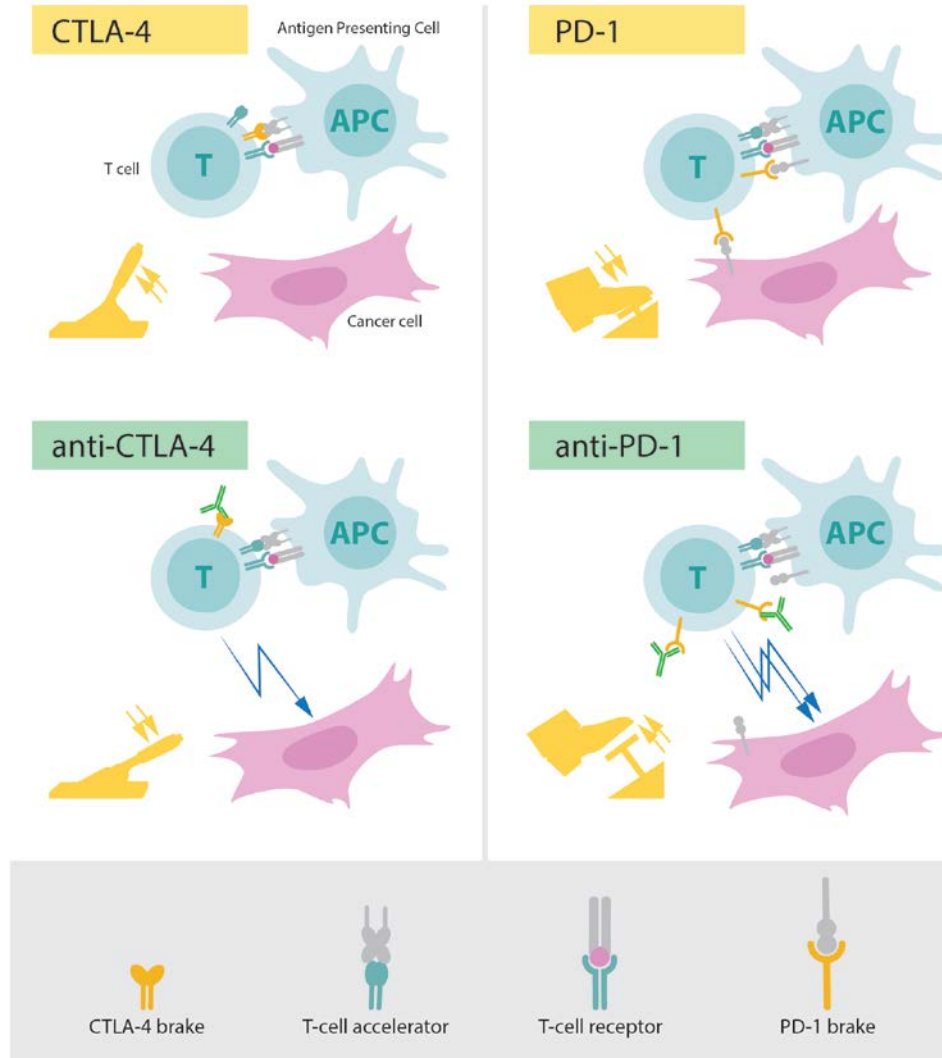
B. Allison en Honjo

C. Bassie en Adriaan

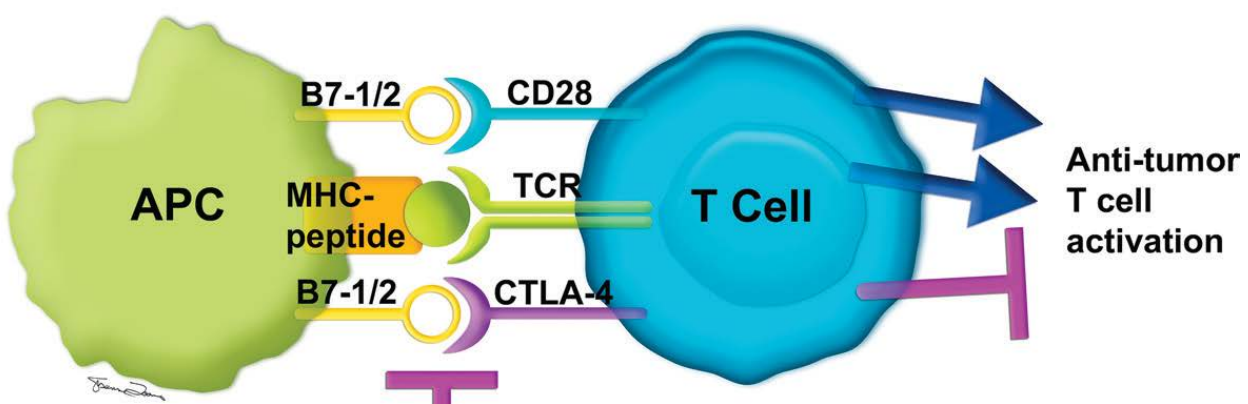
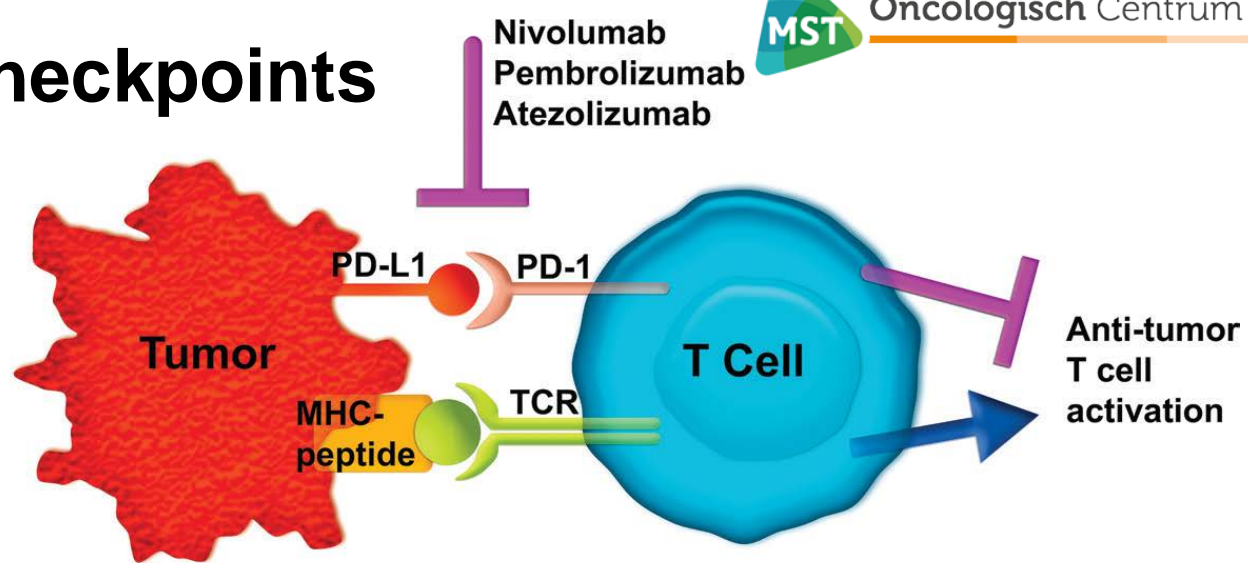


“Releasing the brakes”

Ontremmen van negatieve immuun-regulatie



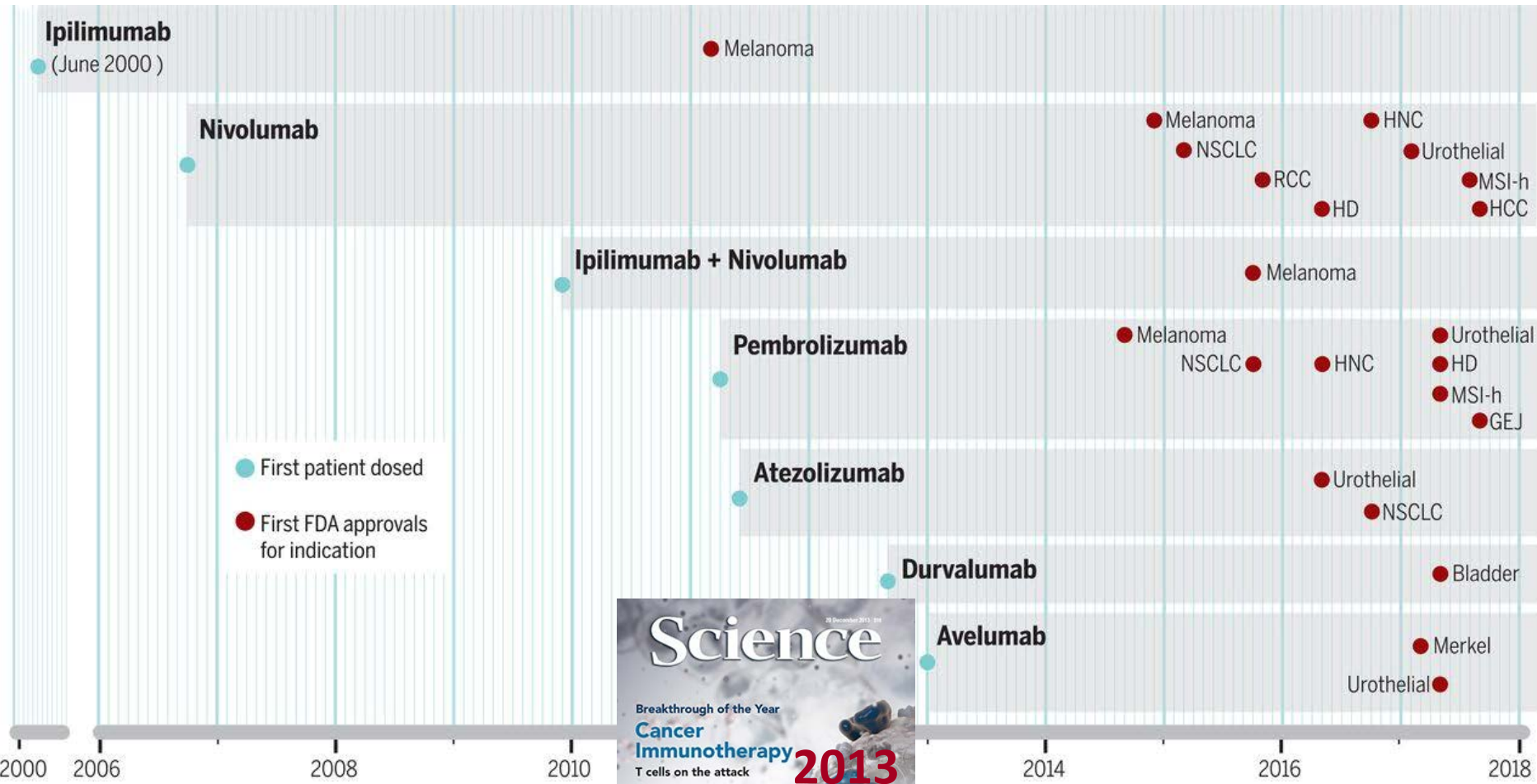
Immune checkpoints



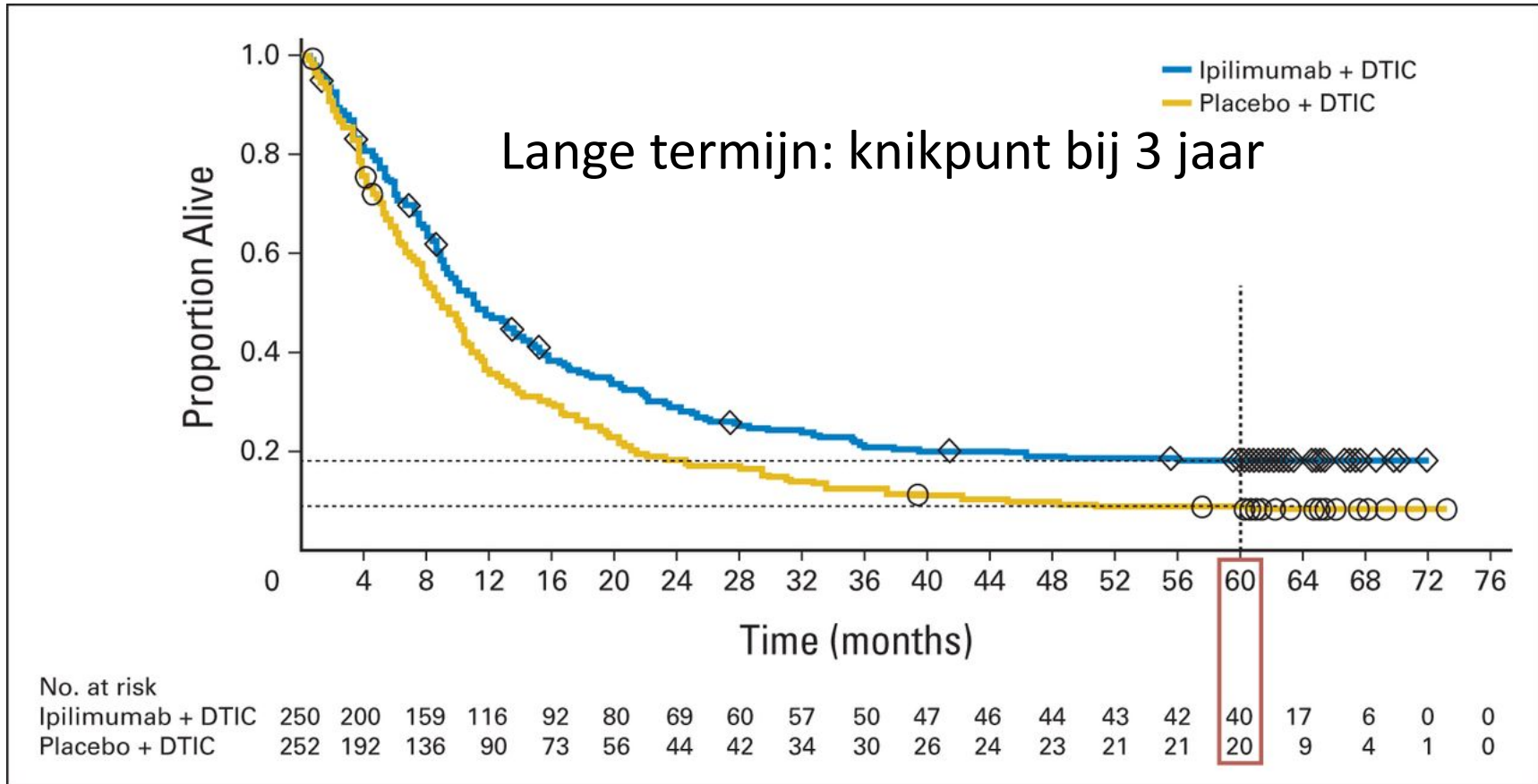
Stimulation →
Inhibition ⊥

TCR = T cell receptor
MHC = Major histocompatibility complex
APC = Antigen presenting cell

Historisch overzicht CPIs

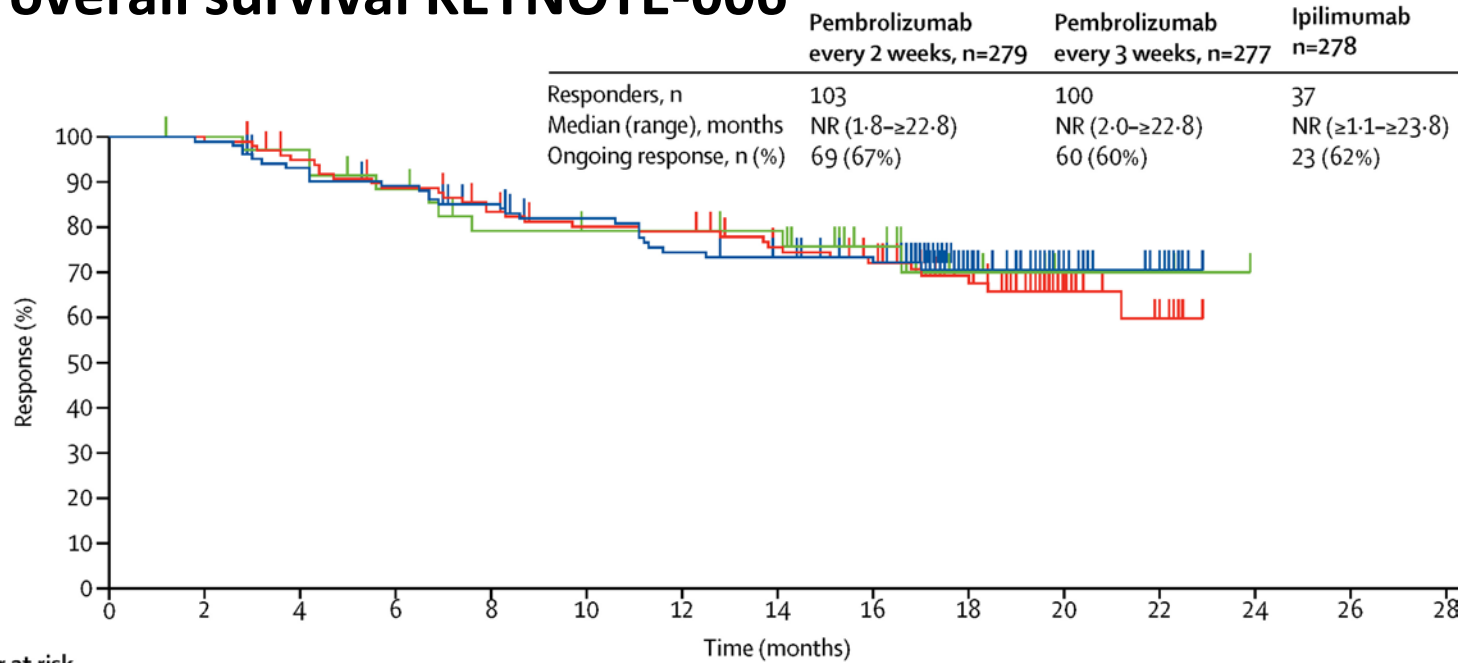


Ook bij relatief lage respons significante overleving (stadium IV melanoom na ipilimumab)



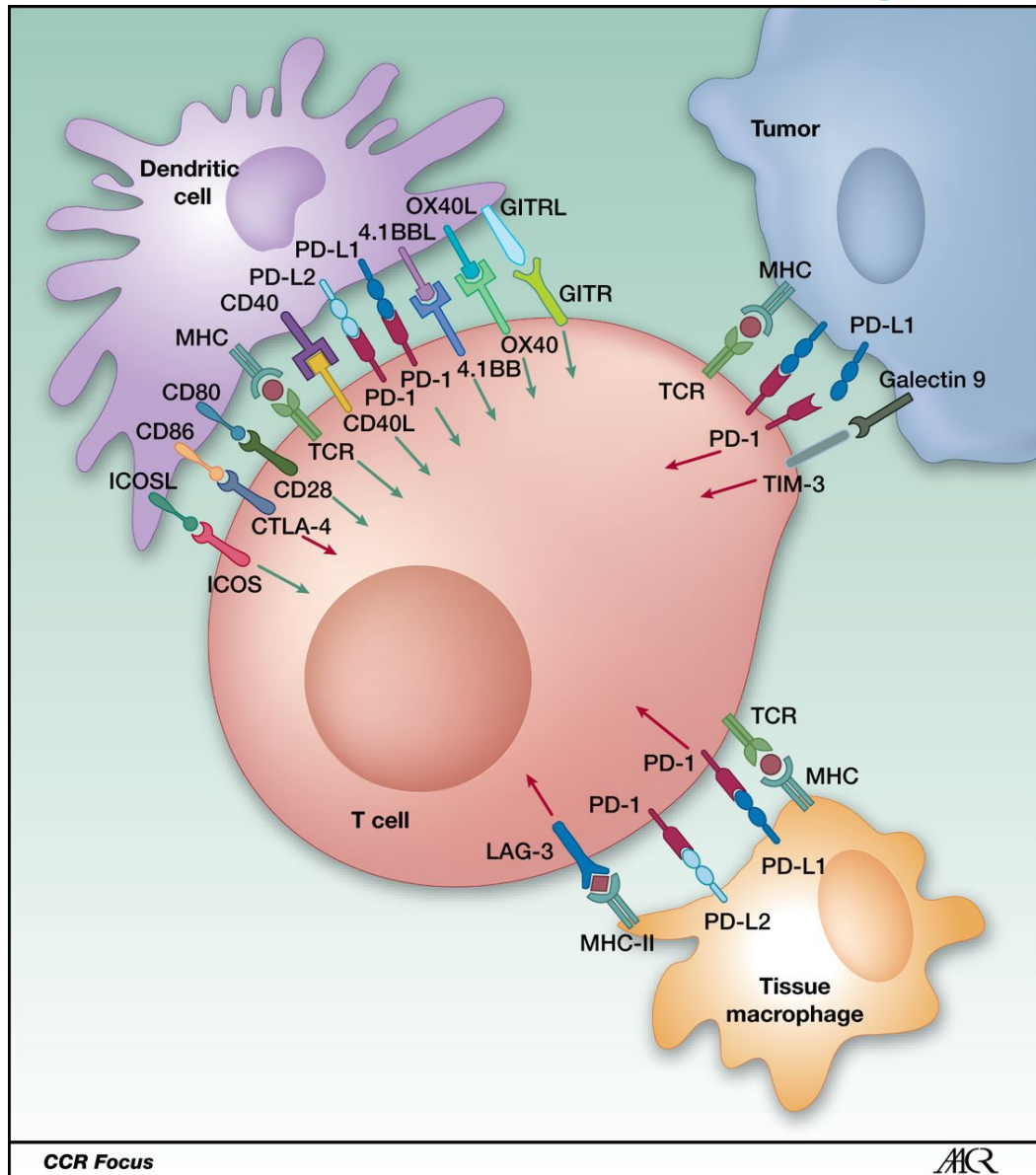
Maio et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. JCO 2015; 33 (10)

Pembrolizumab vs ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival KEYNOTE-006



	Number at risk														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Pembrolizumab every 2 weeks	103	102	94	89	82	76	69	66	62	32	17	9	0		
Pembrolizumab every 3 weeks	100	100	92	85	78	73	72	65	60	41	13	8	0		
Ipilimumab	37	36	34	30	25	24	24	23	16	9	4	3	0		

Alle vormen van immunotherapie: bij behalen
respons vaak sprake van ongoing respons (> 60%)



Kosten immunotherapie

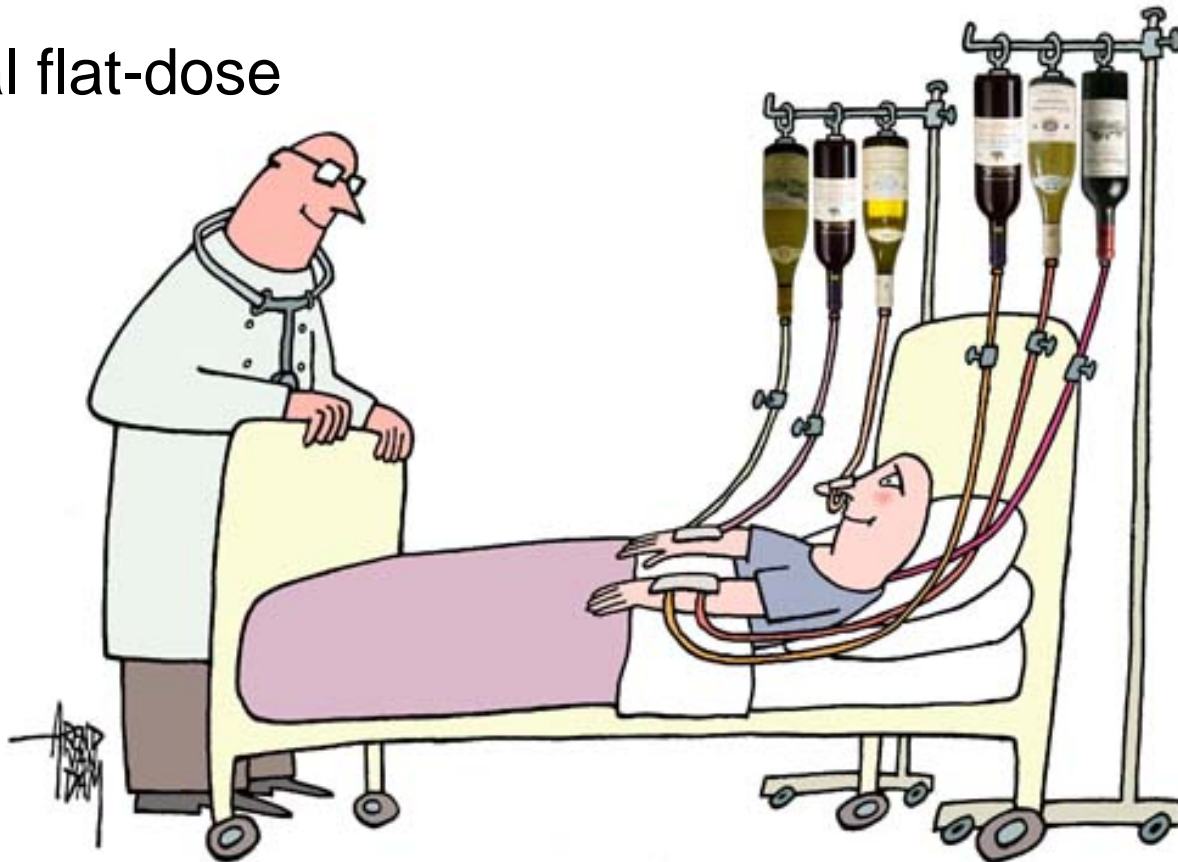
	Gemiddelde prijs per 1 injectieflacon	
OPDIVO , 4 ml voor oplossing voor infusie 10mg/ml	€ 441,48	€ 0,00 vergoed € 441,48 bijbetalen Gemiddeld €441,48 bijbetalen
OPDIVO , 10 ml voor oplossing voor infusie 10mg/ml	€ 1.103,69	€ 0,00 vergoed € 1.103,69 bijbetalen Gemiddeld €1.103,69 bijbetalen
OPDIVO , 24 ml voor oplossing voor infusie 10mg/ml	€ 2.648,86	€ 0,00 vergoed € 2.648,86 bijbetalen Gemiddeld €2.648,86 bijbetalen

1 jaar maandelijks 480mg = € 5.300 x 12 > € 63.500

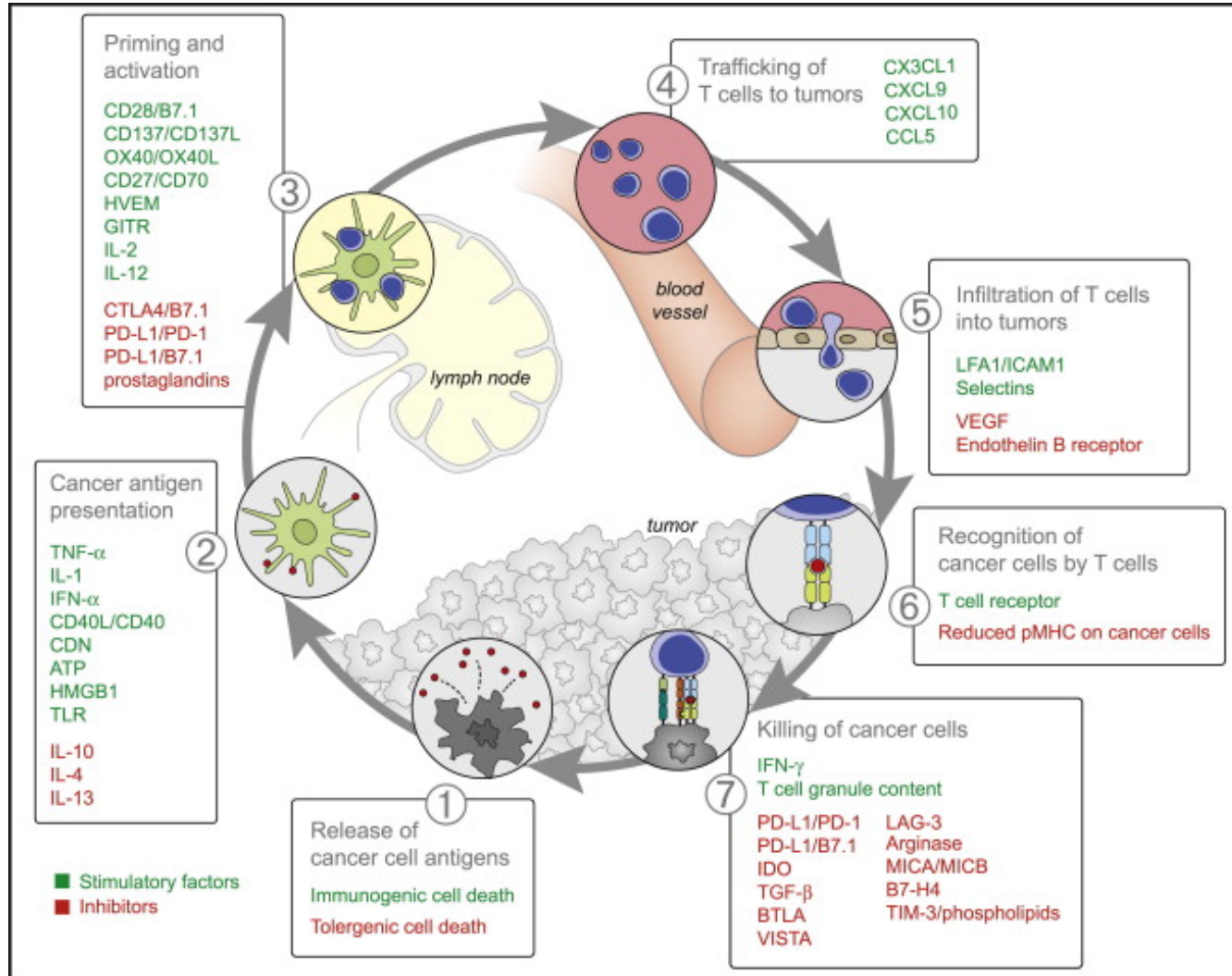
Bron: FK

Toediening is niet heel moeilijk

- Intraveneus, inlooptijd 30 min
- Tot slechts eens per 6 weken afhankelijk van middel
- Meestal flat-dose



Cancer immunity cycle



Selectie: welke patiënten geschikt voor CPI's

❑ Leef tijd?

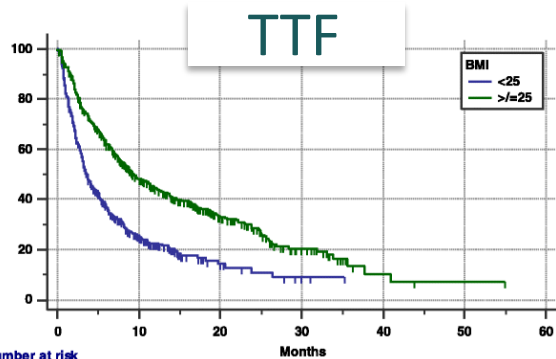
Meta-analyse OS in 16 trials (oa melanoom, RCC, blaas, long) n= 9795 ptn

- < 65 jaar: HR (95% CI) 0,73 (0,69-0,78)

- ≥ 65 jaar: HR (95% CI) 0,64 (0,59-0,69)

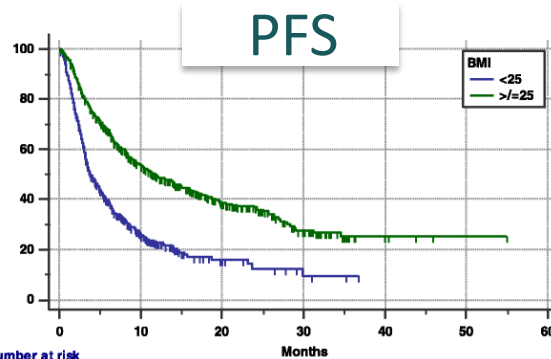
Wu et al, Oncolimmunology. 2019

❑ Gewicht? BMI < 25 — vs. BMI ≥ 25 in = 975 ptn



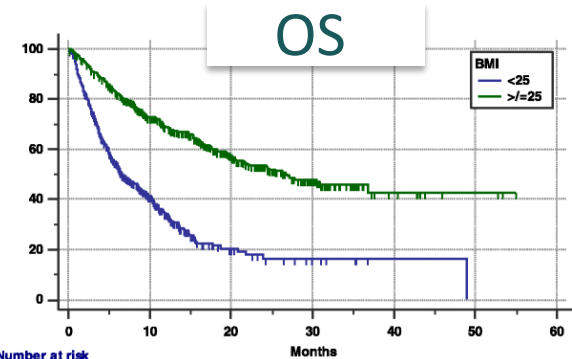
Number at risk	0	10	20	30	40	50	60
Group: <25	492	80	10	2	0	0	0
Group: ≥25	483	195	77	21	3	1	0

A



Number at risk	0	10	20	30	40	50	60
Group: <25	492	82	11	3	0	0	0
Group: ≥25	484	220	94	33	5	1	0

B



Number at risk	0	10	20	30	40	50	60
Group: <25	491	129	17	6	1	0	0
Group: ≥25	484	301	137	52	10	3	0

C

Cortellini et al, J Immunother Cancer. 2019

McQuade et al, Lancet Oncol. 2018

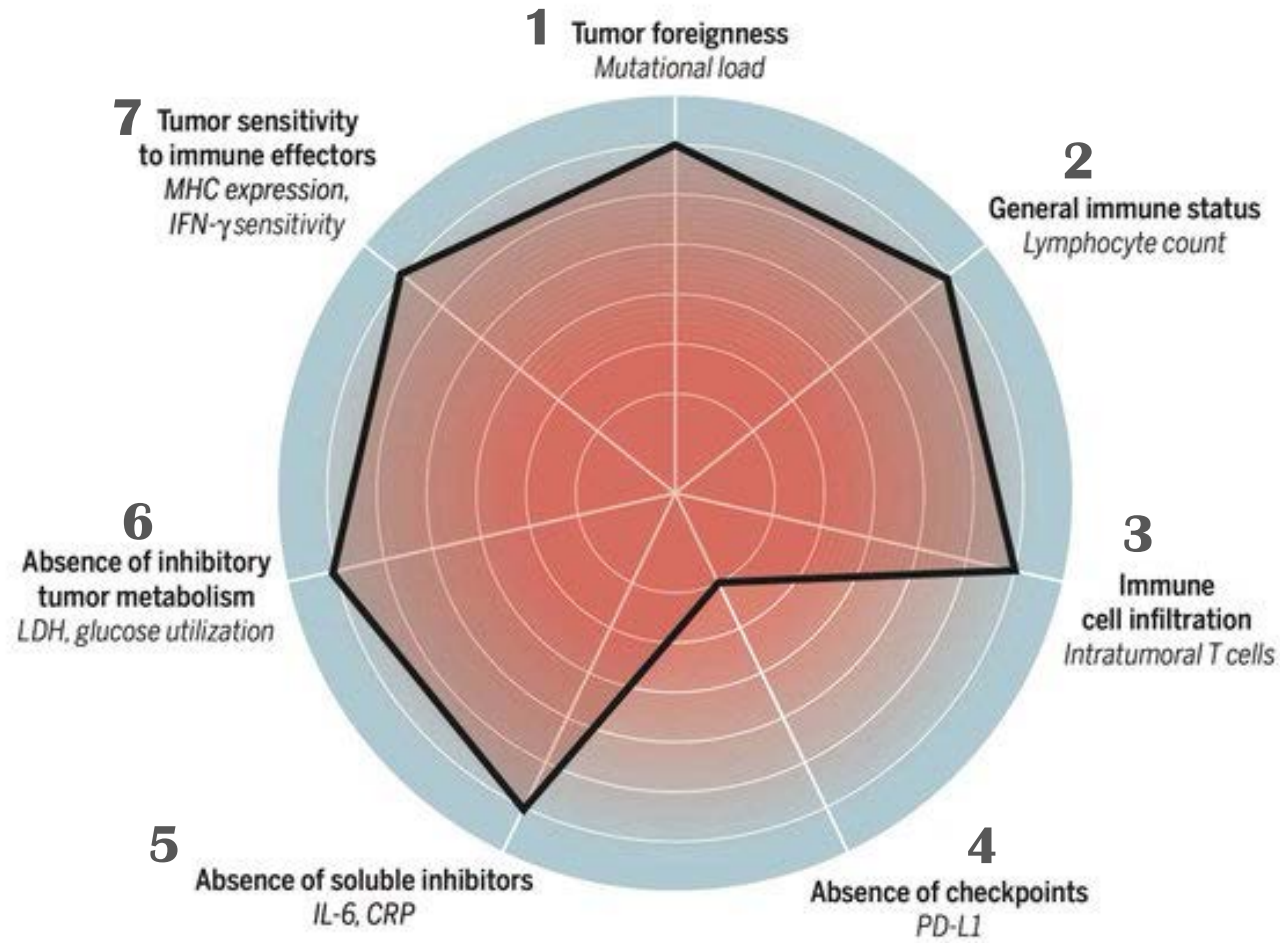
Selectie patiënten

- ❑ WHO-performance status: speelt wel een rol, deels afhankelijk van lokalisaties metastasen (hersenen, lever: prognostisch en predictief slecht)

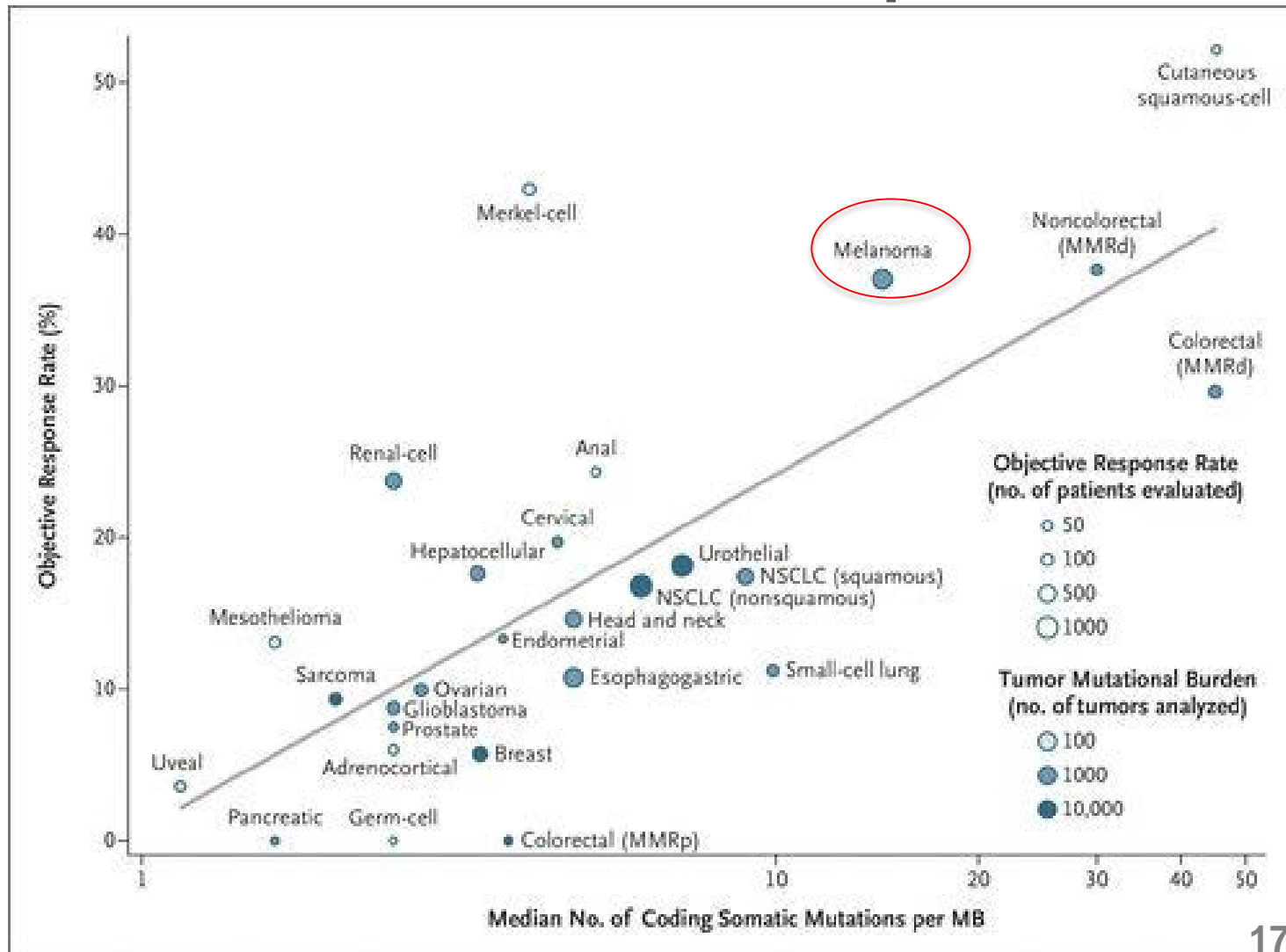
- ❑ Comorbiditeit, vb:
 - Na chemotherapie
 - Na transplantatie
 - Kinderwens: geen data (>3 jaar, liefst 5 jaar wachten na immunotherapie)

- ❑ Biomarkers? Ihb PD-L1 expressie
 - Verschilt per tumortype en assay
 - Duidelijk voor triple negatief borstkanker, longkanker
 - Niet duidelijk voor melanoom, RCC

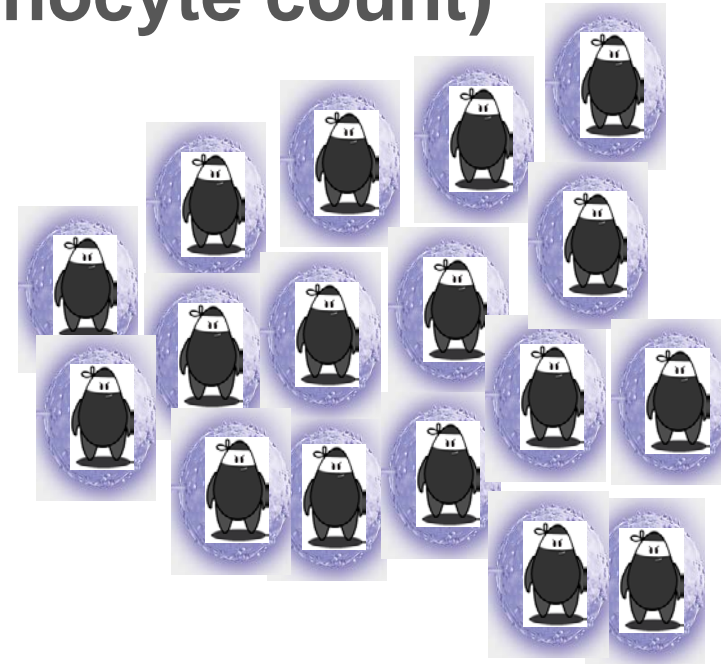
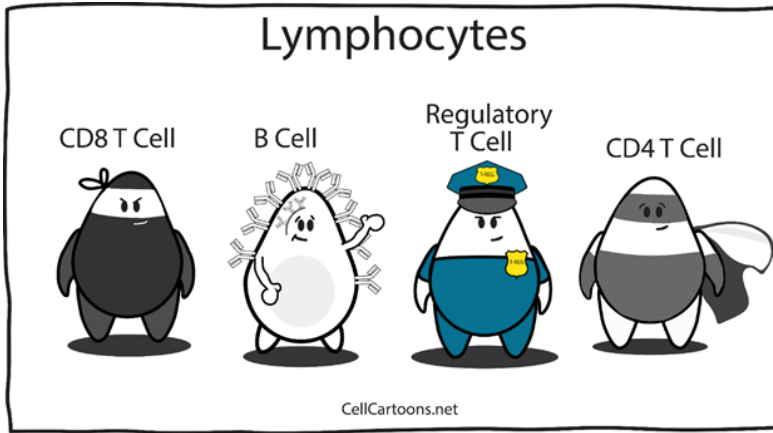
Selectie-handvaten: “the Cancer Immunogram”



1. Mutational load: correlatie respons



2. General immune status (lymphocyte count)



❑ Chemotherapie

immunosuppressief vs gunstig effect van onderdrukken Treg's en moduleren tumor micro-environment

❑ Comedicatie

- VEGF-remmers invloed op T-cel infiltratie
- TKI's zoals imatinib invloed op cytokines, T-reg's, NK-cellen

Comedicatie: corticosteroiden, immunosuppressieve effecten, oa:

Registratiestudies: geen corticosteroiden toegestaan:

- Snelle daling aantal lymfocyten en monocyten, mn CD4-pos T-cellen
- Remmen IL-2 geïnduceerde T-cel activatie
- Afname antigenpresentatie



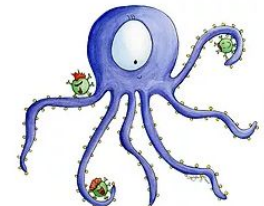
NK Cell



Cytotoxic T Cell



Helper T Cell



Follicular Dendritic Cell



Macrophage



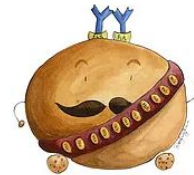
Treg



B Cell



Plasma Cell



Mast Cell



Basophil



Neutrophil

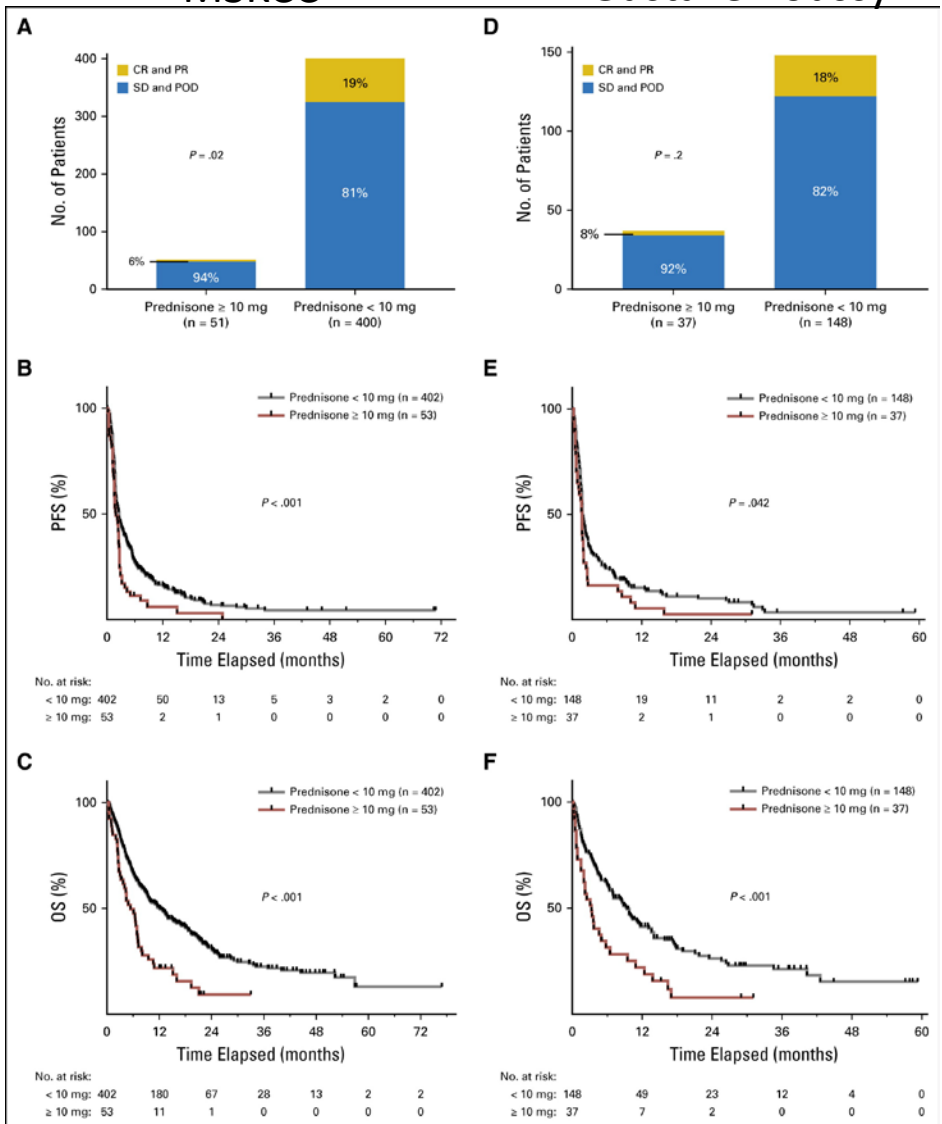


Eosinophil



Prednison-dosis en effectiviteit



MSKCC

Gustave Roussy



Response rate per groep:
prednison ≥ 10mg/dag links,
< 10mg/ dag rechts

PFS per groep:
prednison ≥ 10mg/dag 
< 10mg/ dag 

OS per groep:
prednison ≥ 10mg/dag 
< 10mg/ dag 

Adapted from "Impact of Baseline Steroids on ... PDI1-blockade ... Non Small-Cell Lung Cancer" Arbour et al, JCO 2018

Selectie: comorbiditeit

Wat gebeurt er met de reuma als je iemand met reuma arthritis immunotherapie geeft?

- A helemaal niets
- B de reuma vlamt op/wordt erger
- C de reuma wordt onderdrukt/verdwijnt
- D alle bovenstaande

Literatuur CPI's bij auto-immuunziekten

Registratiestudies: —

Retrospectieve data vanuit Franse netwerk behandelaars reuma, melanoom en longkanker;

01-2017 t/m 01-2018 patiënten met auto-immuunziekte voor start CPI bij kanker

N= 112

Registratie van:

- Flare pre-existente auto-immuunaandoening
- irAE volgens CTCAE 4.0
- Gebruik gluococorticoïden
- Respons en overleving

Literatuur CPI's bij auto-immuunziekten, n= 112, retrospectief

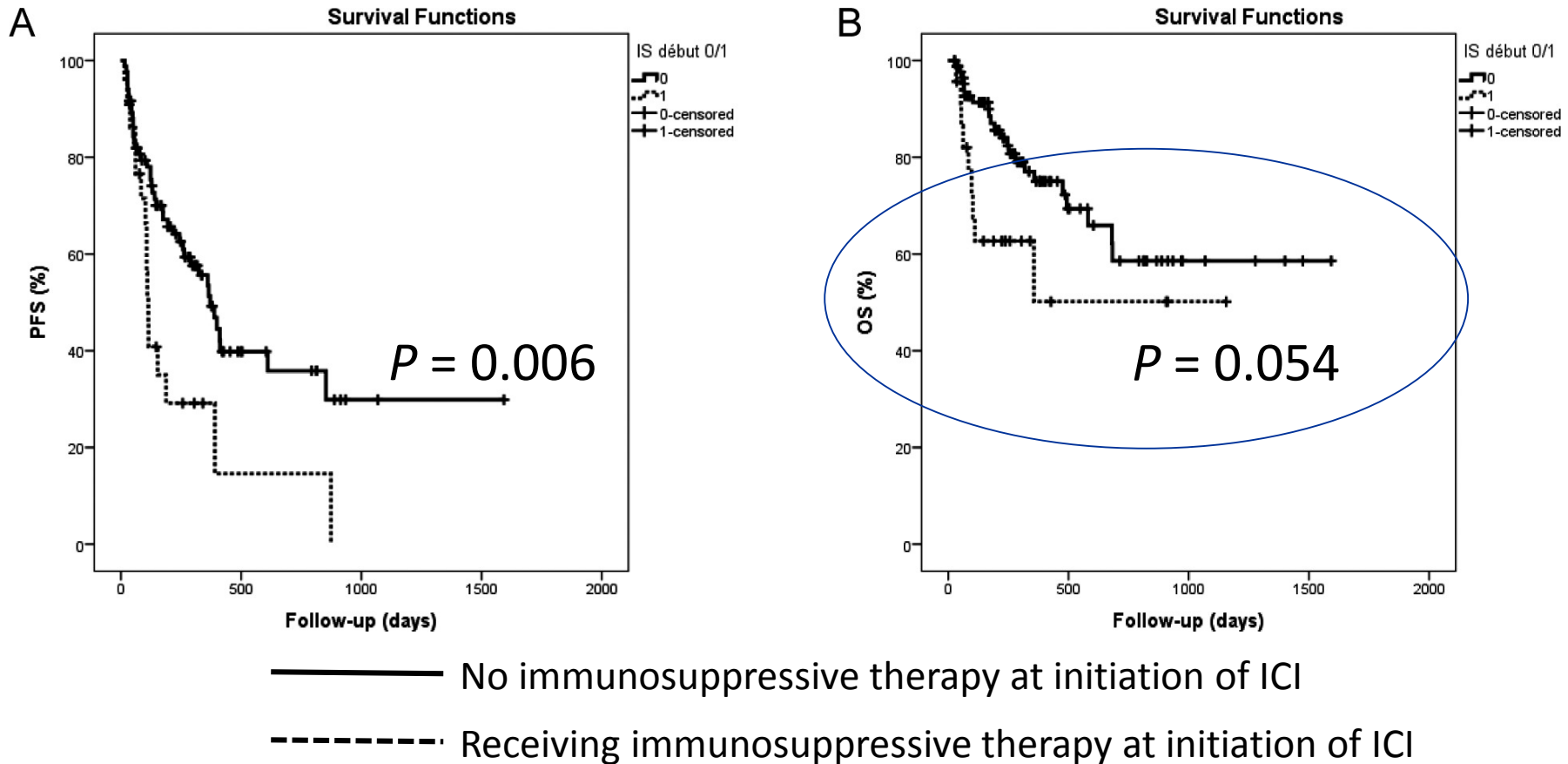
Baseline

Pre-existing AI disease	n
psoriasis	31
Reumatoïde artritis	20
IBD	14
spondyloartritis	5
Lupus	7
PMR	7
anders	28

Actief bij start CPI	n
Immunosuppressie	24
Actieve AI disease	33

Ipilimumab (anti-CTLA-4)	14
Anti-PD1/ PDL1	95
Combinatie ipi/ nivo	3

Geen significant verschil overall survival



Literatuur CPI's bij auto-immuunziekten

➤ Effectiviteit:

112 behandelde patiënten met auto-immuunziekte waarvan 33 activiteit AID bij start en 24 immuunsuppressie bij start:

Geen significant verschil overall survival

➤ Adverse events:

Gehele groep:

- Flare auto-immuunziekte iha zelfde als “normale flares”
- Meeste flare bij patiënten met RA

CPI's bij reumatoïde artritis

Reumatologen in Nederland:
lage dosis methotrexaat (<25mg/ week) is geen contra-indicatie voor
immunotherapie



Orgaantransplantaties en immunotherapie

Rejectie transplantaat afhankelijk van middel:
anti-PD1 > anti-CTLA4

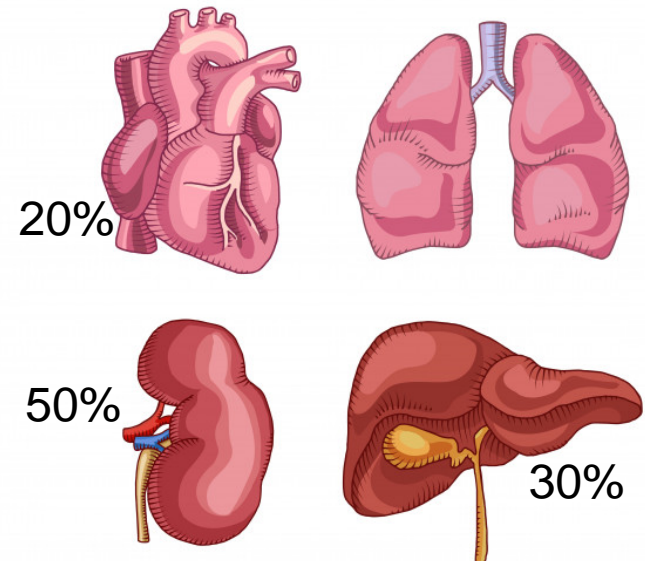
Afhankelijk van orgaan:

Nier -- tot 50%

Lever -- tot 30%

Hart -- tot 20%

Rejectie tgv CPI



Selectie-handvaten Cancer Immunogram?

3. Hoe meer TIL's, hoe beter

Adoptieve cell therapie ← aangrijpingspunt therapie

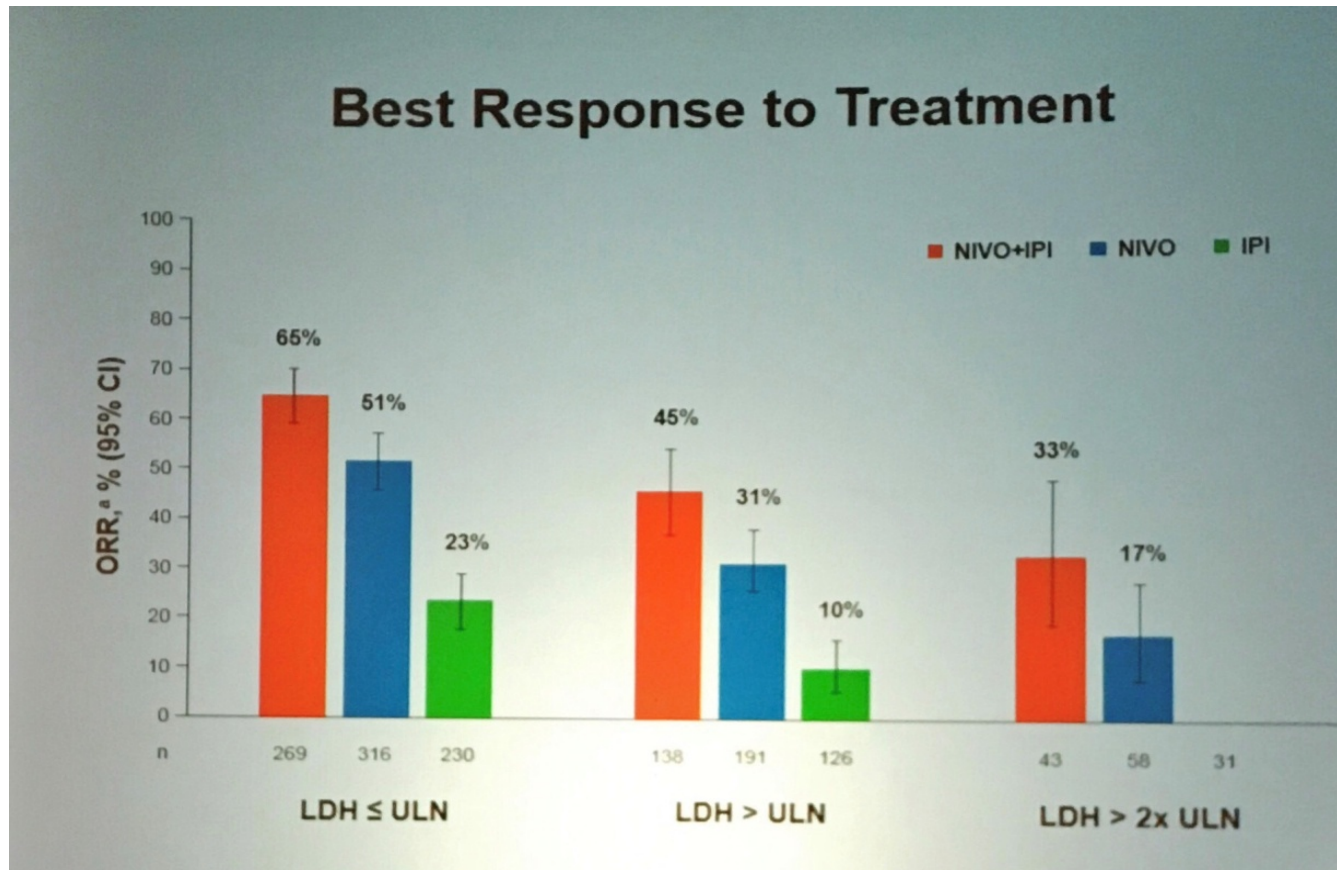
5. Absence of soluble inhibitors

- Voorkom inflammatie indien mogelijk 😊
- preklinisch: synergie aspirine en immunotherapie (nog geen klinische data)

6. glucoseregulatie:

- *In vitro* data suggereren gunstig effect fenformine (voorloper van metformine)
- Toch aandacht voor de glucose-regulatie 😊

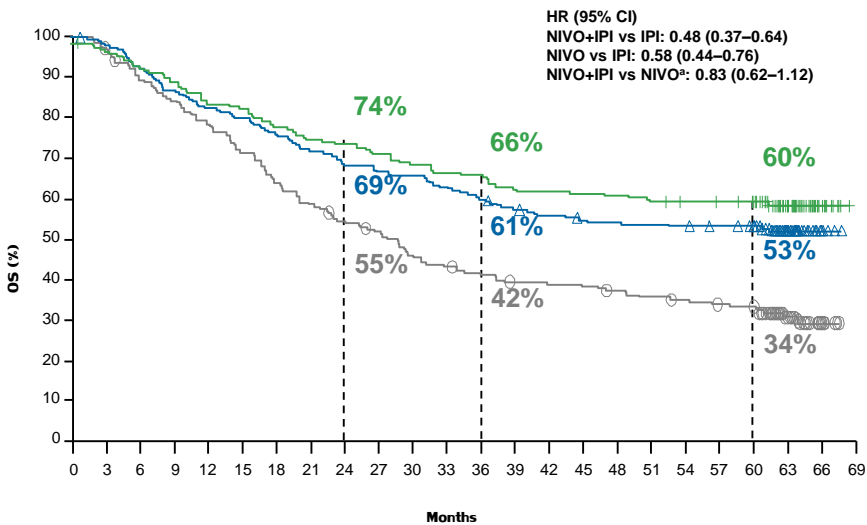
6. Verhoogd LDH – therapeutische implicaties immunotherapie bij melanoom



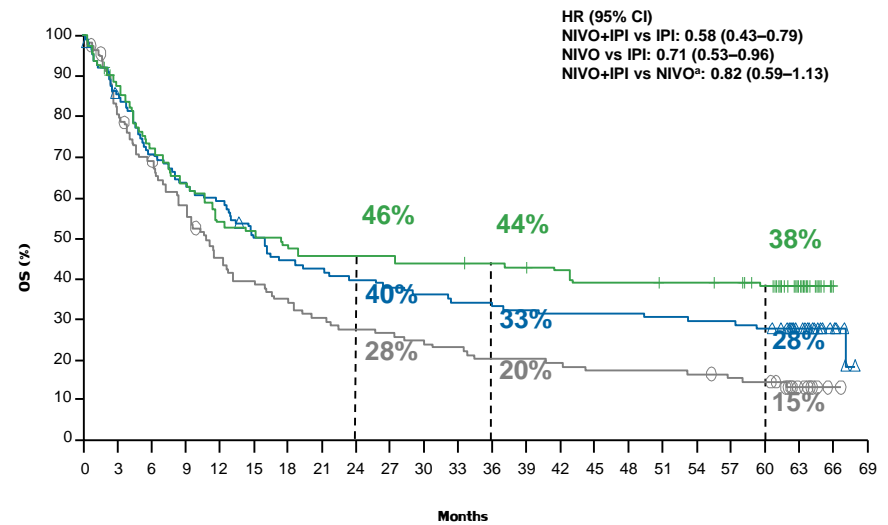
OS by LDH Level melanoma immunotherapy nivo+ ipi vs. nivo vs. ipi

LDH \leq ULN (n = 590)

—+— NIVO+IPI —△— NIVO —○— IPI

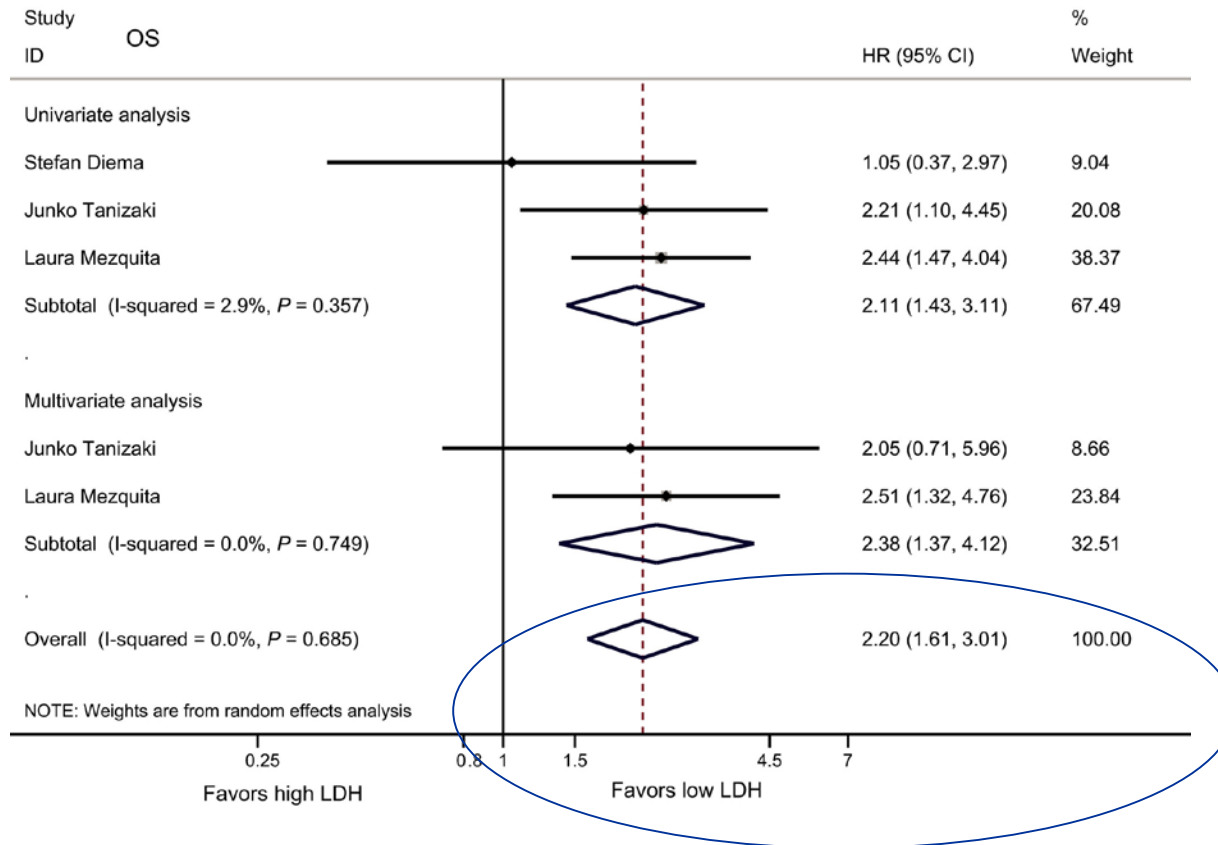


LDH > ULN (n = 341)

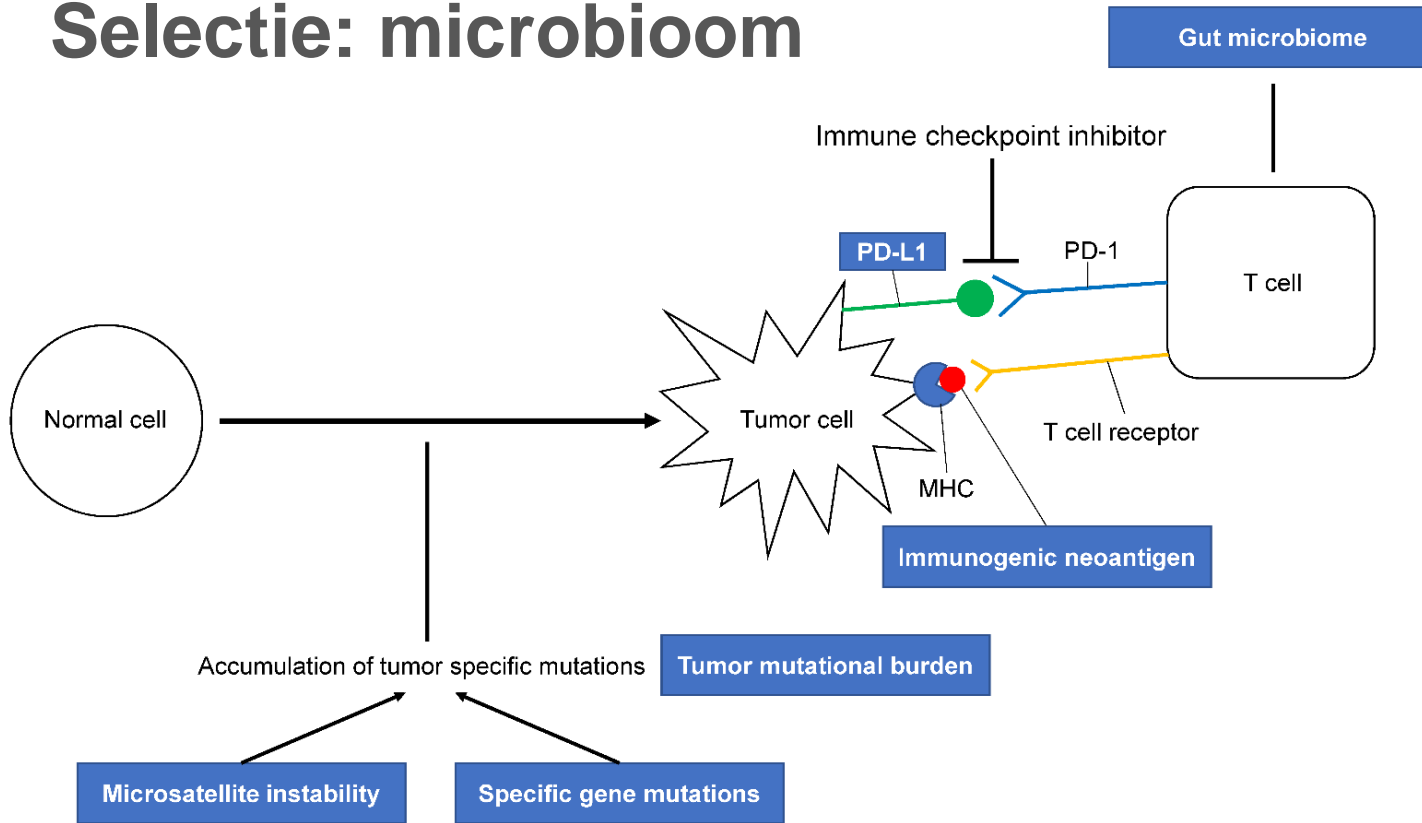


Adapted from: descriptive analysis. LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal. Larkin J, et al. *N Engl J Med* 2019;381:1535–1546.

Pretreatment LDH may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis



Selectie: microbioom



Nog niet klinisch toepasbaar

Voorzichtig met toestaan probiotica en zo mogelijk met PPI's en antibiotica

Bewijs voor medische werking cannabis gering

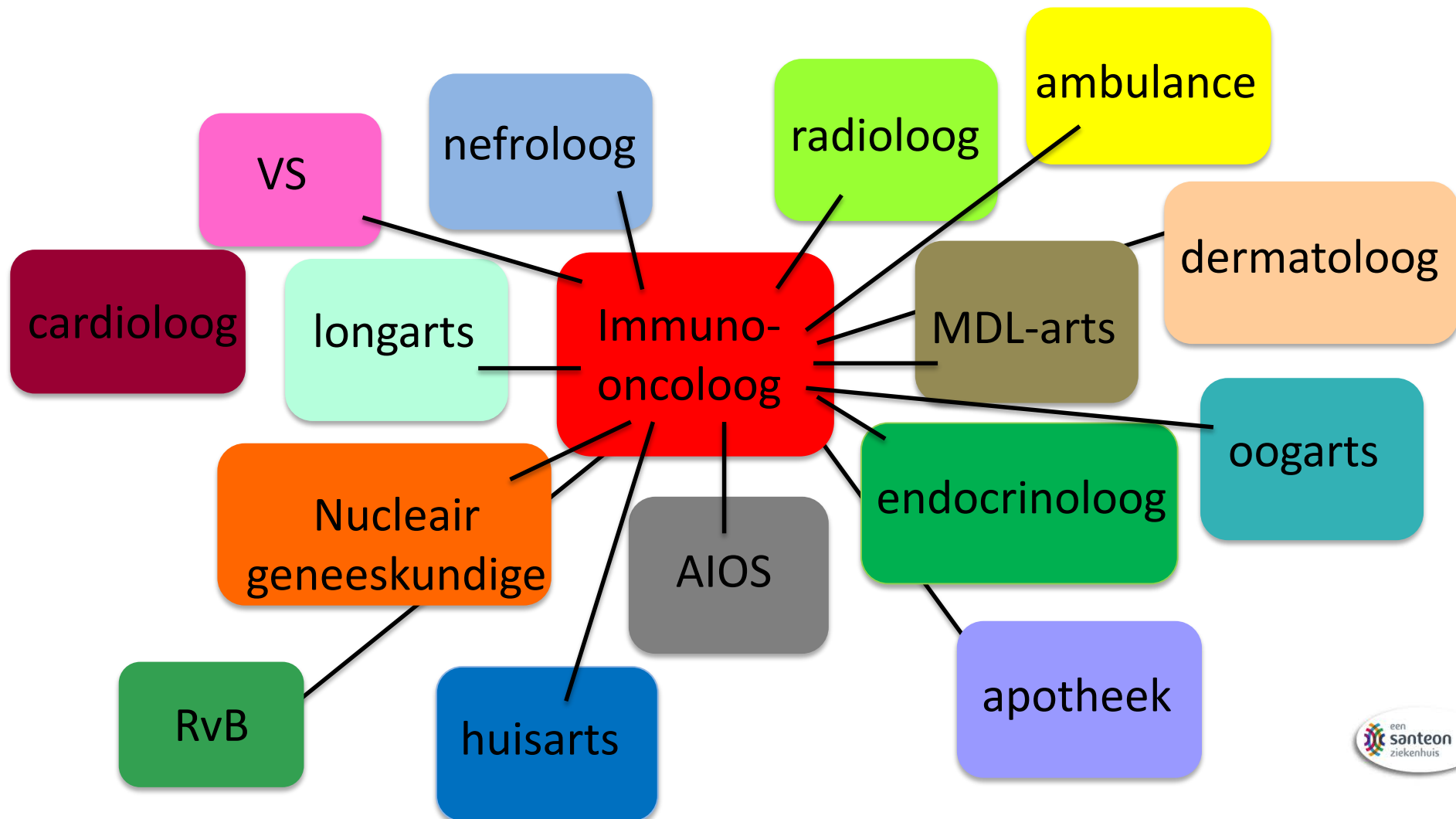


Stemming

Ik hou eigenlijk niet van multidisciplinair werken,
daarom ben ik hematoloog geworden

- 1= helemaal mee oneens
- 2= beetje mee oneens
- 3= neutraal
- 4= beetje mee eens
- 5= helemaal mee eens

Immunotherapie in de praktijk



Pseudoprogressie

Conventioneel



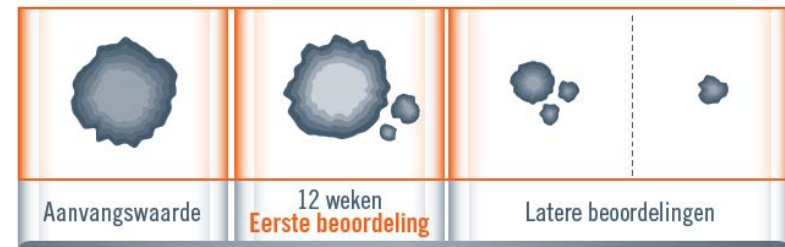
Afname na een **aanvankelijke toename** in tumorvolume



Een **vertraagde, langzame, gelijkmatige** afname in totaal tumorvolume



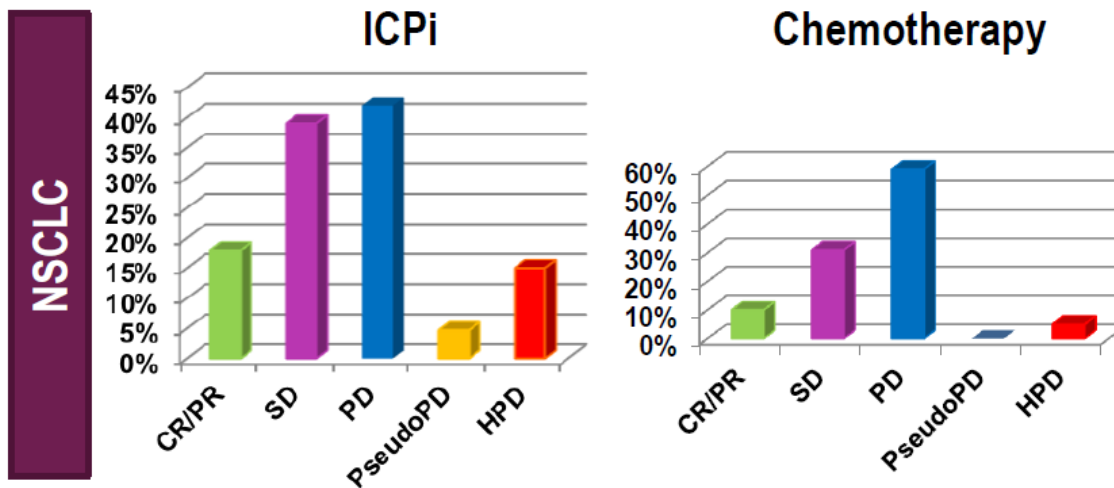
Afname na het ontstaan van **nieuwe laesies**



Adapted from Wolchok JD et al. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-7420.

Responseevaluatie: pseudoprogressie

- Beschreven bij anti-CTLA-4, anti-PD1 en anti-PDL1
- Geschatte frequentie 2-14%
- Uniek voor CPI's



Adapted from Robert, ESMO presentation

- Kijk naar de patiënt, bij twijfel: continueren behandeling, scan herhalen na 2 maanden

Responseevaluatie: immune-related (ir) respons criteria vs. RECIST



Definitie irRECIST(2017):

PR: $\geq 30\%$ reductie SOD

PD: $\geq 20\%$ EN ≥ 5 mm toename SOD, nieuwe laesie of nontarget PD.

MET bevestiging na 4-8* weken bij voortgezette therapie

*ligt ter discussie, langer beter?

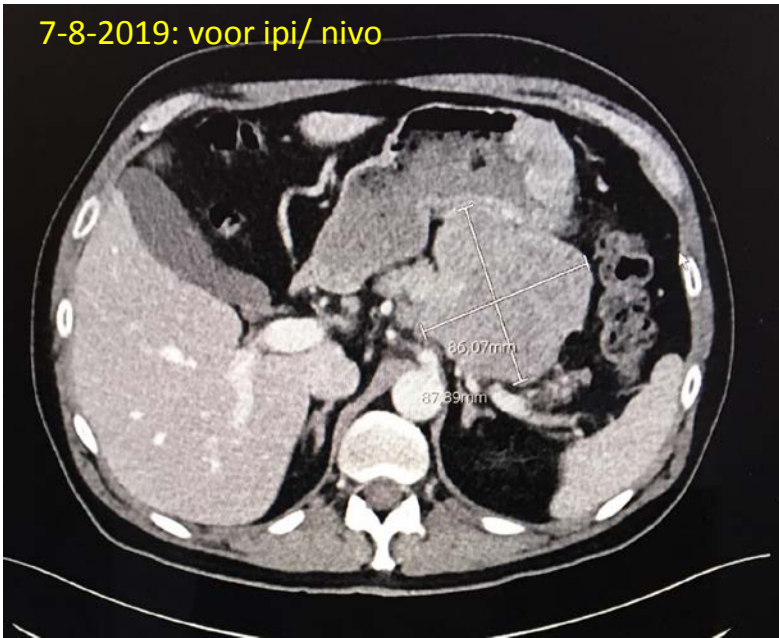
Casus pseudoprogressie, dhr R 64 jaar

- 21-08-2019 kuur 1 ipilimumab/ nivolumab
- 31-08-2019 opname ivm misselijkheid en braken.

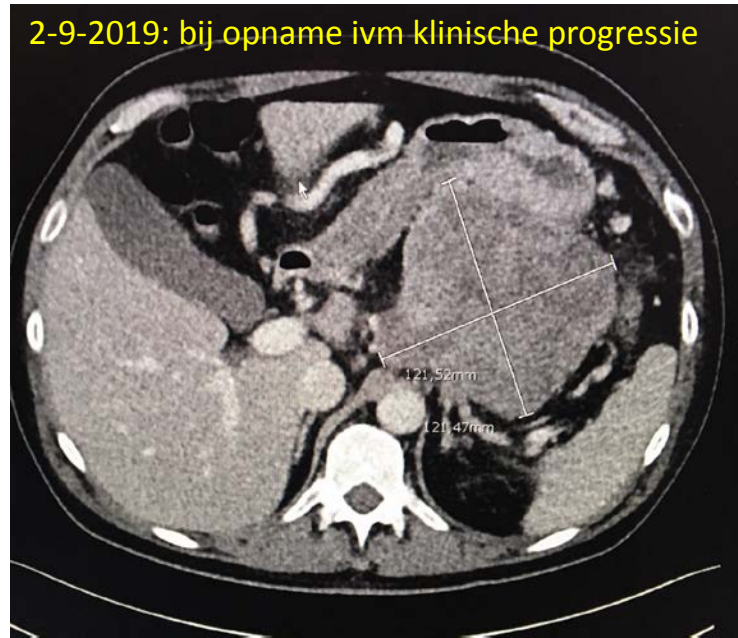
Laboratorium: LDH 914 U/l, Hb 5 mmol/l

CT: Forse progressie, fisteling een van de metastasen richting proximale jejunum - duodenum. Toegenomen veneuze trombose/ tumoringroei in de vena lienalis

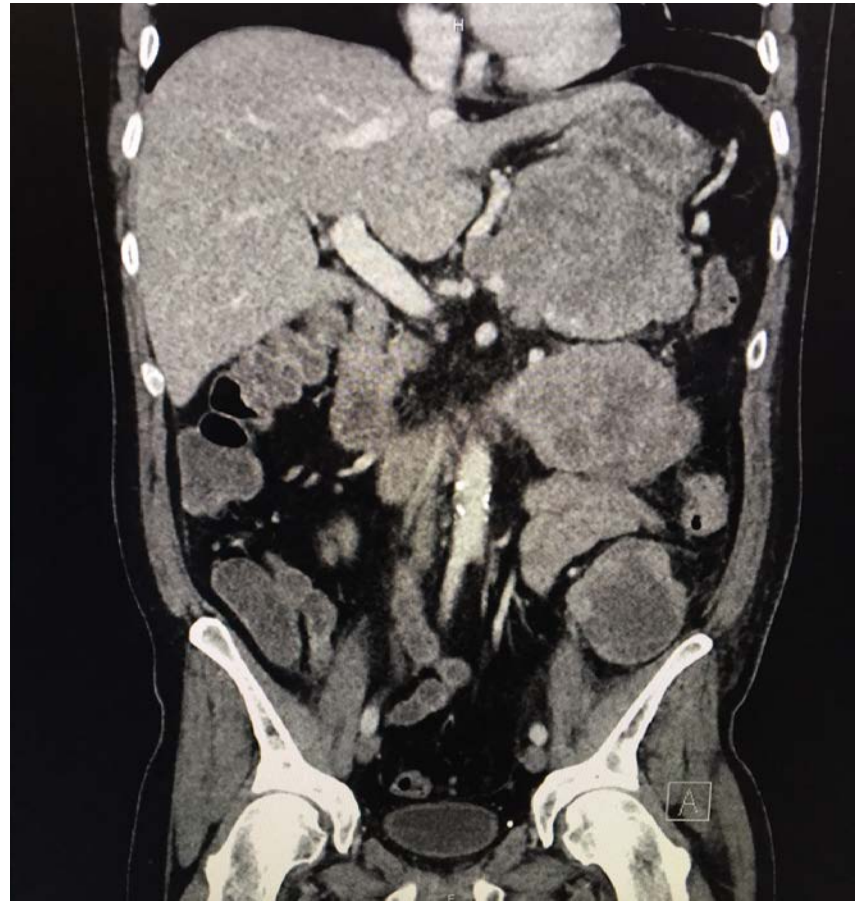
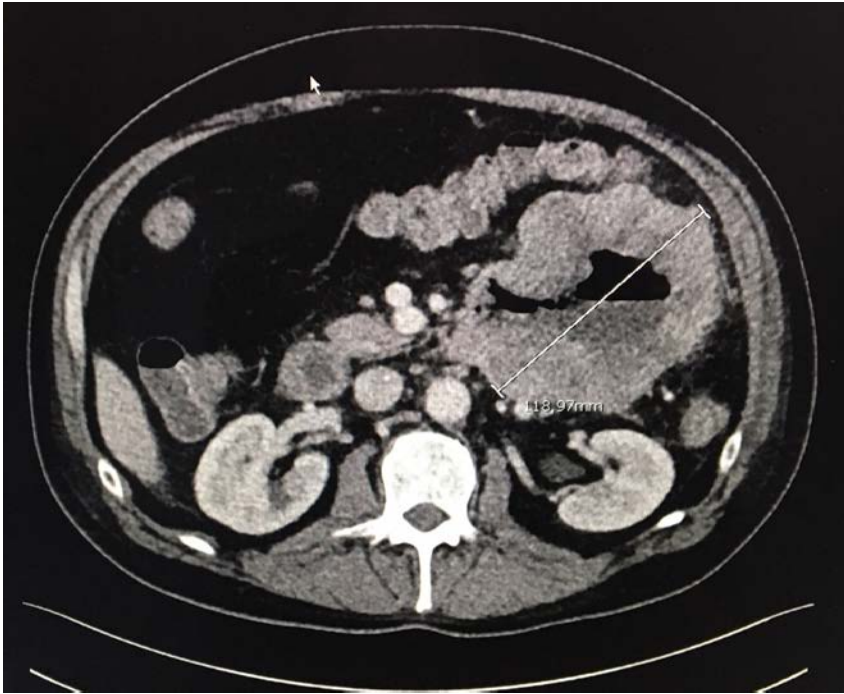
7-8-2019: voor ipi/ nivo



2-9-2019: bij opname ivm klinische progressie



2-9-2019: bij opname ivm klinische progressie



Beloop

- 6-9-2019: Conclusie: uitbehandeld uitgebreid intra-abdominaal gemetastaseerd melanoom met gastroparese of stenoserende maag-duodenumobstructie en verdenking perforatie. Hospice
- 1-10-2019: huisarts belt: Patiënt voelt zich goed, heeft nog steeds iv vocht. Heeft honger. Denkt dat hij veel te vroeg naar hospice is gegaan.
- 18-10-2019: heeft al beetje gegeten.
 - LDH 914 → 454 U/ L
 - Albumine 19 → 29 g/l
 - CT: Ten opzichte van 02-09-2019 evidente afname van de abdominale metastasen. Ongewijzigd aspect van de pulmonale noduli
- Voeding en immunotherapie mono-anti-PD1 herstart

Beloop

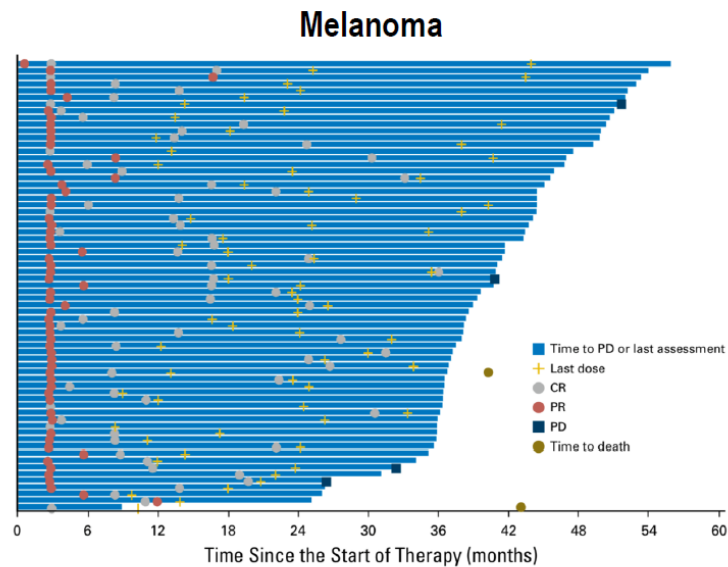
CT-beelden, links 2-9-2019, rechts 28-11-2019



LDH 178 U/l, Hb 8.4 mmol/l

Wanneer stoppen? Bij confirmed respons (niet SD)

PATIENTS HAVING A COMPLETE RESPONSE ARE STILL RESPONDING 2 YEARS AFTER CESSATION OF ICPI



Robert C, *et al.* J Clin Oncol, 36(17), J Clin Oncol:1668–74. Reprinted with permission © 2018 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Immunotherapie gerelateerde toxiciteit

Gastrointestinal
40% (gr 3-4:16%)

Colitis (including ulcerative and haemorrhagic), intestinal perforation, diarrhea (including haemorrhagic), duodenitis, enteritis, esophagitis, ileitis, pancreatitis, stomatitis (including aphthous)

Skin (50%)

Dermatitis, vitiligo

Endocrine (5%)

Adrenal insufficiency, autoimmune hypophysitis/hypopituitarism, hypothyroidism, hypogonadism, hyperthyroidism, thyroiditis

Eye

Conjunctivitis, episcleritis, ocular inflammation, retinal pigment changes, uveitis, iritis

Hepatobiliary (3%)

Autoimmune hepatitis, (increased ALT and AST)

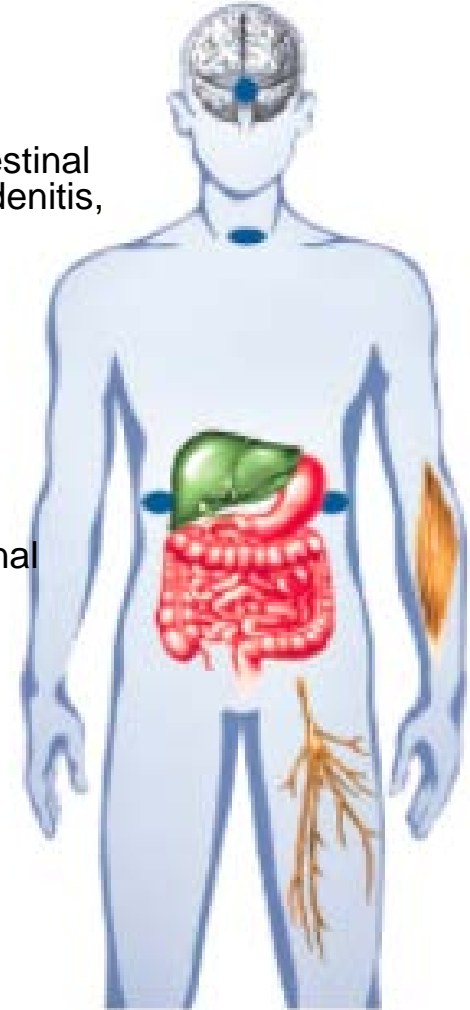
Musculoskeletal (10%) Arthritis/arthralgia

Renal

Granulomatous tubulointerstitial nephritis, nephritis (autoimmune)

Respiratory (<5%)

Lung infiltration, pneumonitis

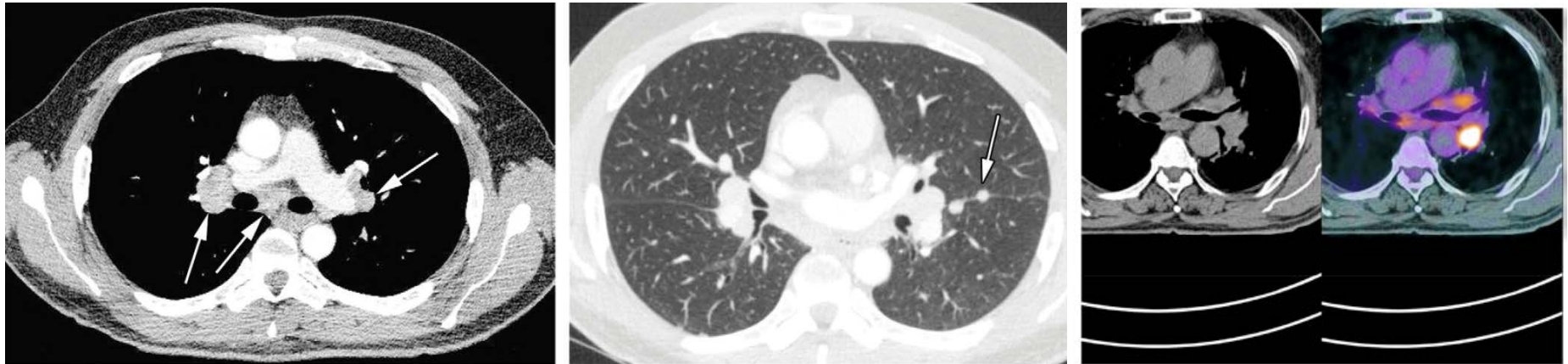


Wat moet je doen als de radioloog noteert: “PD obv nieuwe mediastinale lymfadenopathie”

- A met de patiënt samen in paniek raken
- B behandeling stoppen
- C radioloog naar nascholing sturen
- D even overleggen met deskundige immunotherapie

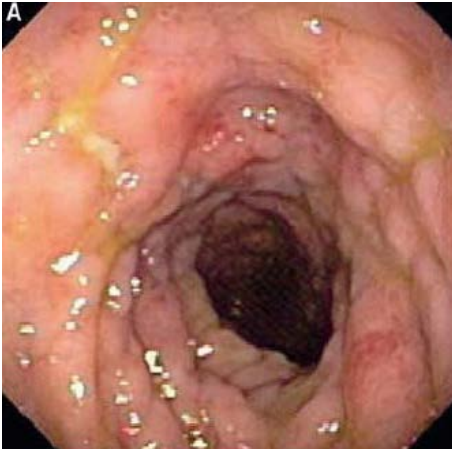
**Schrik niet te snel bij nieuwe mediastinale klieren
Bel zo nodig de longarts voor overleg**

Sarcoid-like reactions



- Lymfadenopathie mediastinale en hilaire klieren en granulomatose
- Niet altijd mooie symmetrisch, ook in parenchym of fissuur
- Is een irAE
- Prevalentie bij immunotherapie 5-7%
- mediaan na 3-5 maanden (0,2 -9). Zeldzaam: tot 2 jaar start!
- Asymptomatisch, vaak bijkomende parenchymateuze longafwijkingen

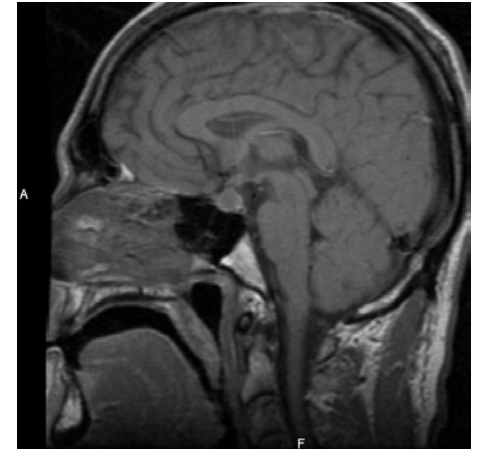
Immune-related adverse events (irAE's)



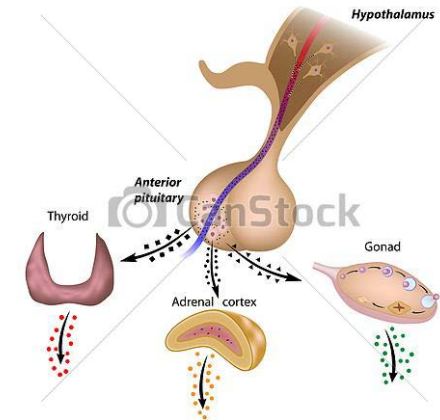
colitis



huidrash



hypofysitis



irAE's checkmate 067 (melanoom)

Table 3. Adverse Events.*

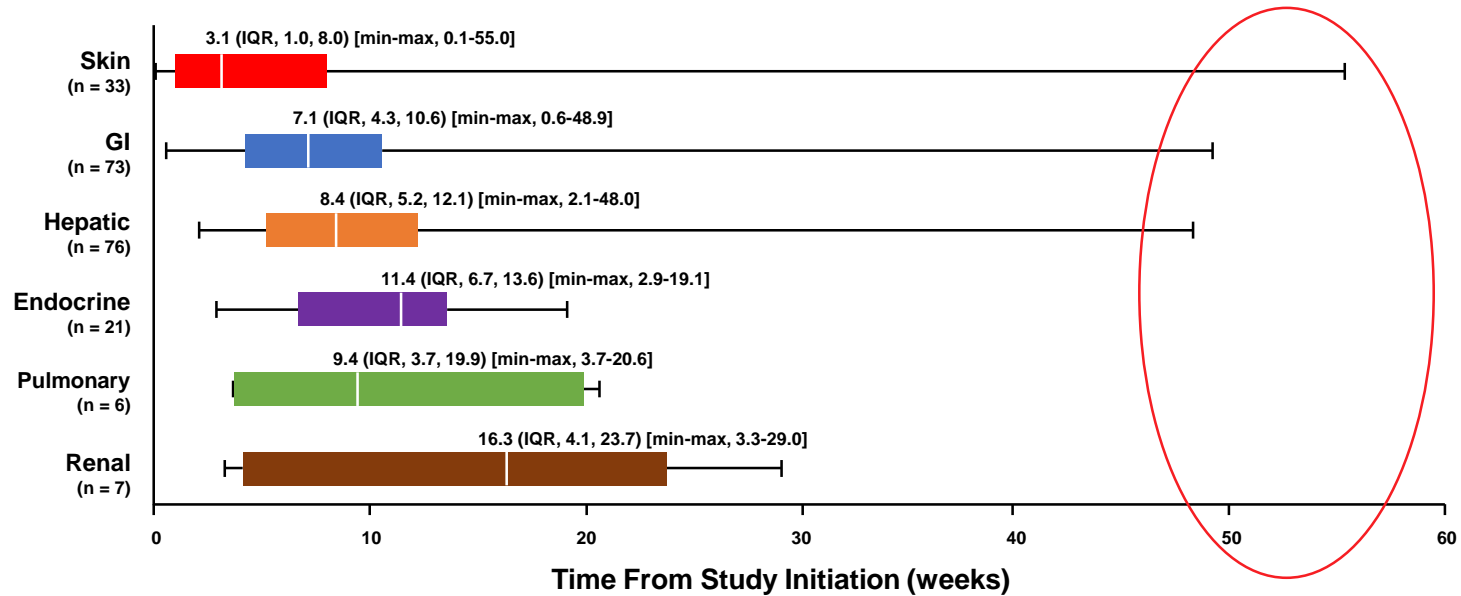
Event	Nivolumab (N=313)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4	Any	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>					
Any adverse event	311 (99.4)	136 (43.5)	312 (99.7)	215 (68.7)	308 (99.0)	173 (55.6)
Treatment-related adverse event†	257 (82.1)	51 (16.3)	299 (95.5)	172 (55.0)	268 (86.2)	85 (27.3)
Diarrhea	60 (19.2)	7 (2.2)	138 (44.1)	29 (9.3)	103 (33.1)	19 (6.1)
Fatigue	107 (34.2)	4 (1.3)	110 (35.1)	13 (4.2)	87 (28.0)	3 (1.0)
Pruritus	59 (18.8)	0	104 (33.2)	6 (1.9)	110 (35.4)	1 (0.3)
Rash	81 (25.9)	2 (0.6)	126 (40.3)	15 (4.8)	102 (32.8)	6 (1.9)
Nausea	41 (13.1)	0	81 (25.9)	7 (2.2)	50 (16.1)	2 (0.6)
Pyrexia	18 (5.8)	0	58 (18.5)	2 (0.6)	21 (6.8)	1 (0.3)
Decreased appetite	34 (10.9)	0	56 (17.9)	4 (1.3)	39 (12.5)	1 (0.3)
Increase in alanine amino- transferase level	12 (3.8)	4 (1.3)	55 (17.6)	26 (8.3)	12 (3.9)	5 (1.6)
Vomiting	20 (6.4)	1 (0.3)	48 (15.3)	8 (2.6)	23 (7.4)	1 (0.3)
Increase in aspartate amino- transferase level	12 (3.8)	3 (1.0)	48 (15.3)	19 (6.1)	11 (3.5)	2 (0.6)
Hypothyroidism	27 (8.6)	0	47 (15.0)	1 (0.3)	13 (4.2)	0
Colitis	4 (1.3)	2 (0.6)	37 (11.8)	24 (7.7)	36 (11.6)	27 (8.7)
Arthralgia	24 (7.7)	0	33 (10.5)	1 (0.3)	19 (6.1)	0
Headache	23 (7.3)	0	32 (10.2)	1 (0.3)	24 (7.7)	1 (0.3)
Dyspnea	14 (4.5)	1 (0.3)	32 (10.2)	2 (0.6)	13 (4.2)	0
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	24 (7.7)	16 (5.1)	114 (36.4)	92 (29.4)	46 (14.8)	41 (13.2)

Meest voorkomende irAE's van anti-PD1 in studies

- Vermoeidheid (30-40%)
 - Uitslag en jeuk (20%)
 - Diarree (16%)
 - Misselijkheid (14%)
-
- Staken ivm bijwerkingen 5-10%
 - Meestal kan immunotherapie hervat worden na behandeling bijwerkingen



Time to Onset of Grade 3/4 Treatment-related Select Adverse Events^{a,1,2}



- Median times to onset for all-grade treatment-related select AEs were 2.0 weeks (0.1-66.9) for skin, 5.0 weeks (0.1-63.6) for GI, 6.1 weeks (0.1-49.7) for hepatic, 7.4 weeks (0.1-46.1) for endocrine, 10.6 weeks (2.9-47.7) for pulmonary, and 10.2 weeks (2.3-63.9) for renal systems

Median 13.2-month follow-up.

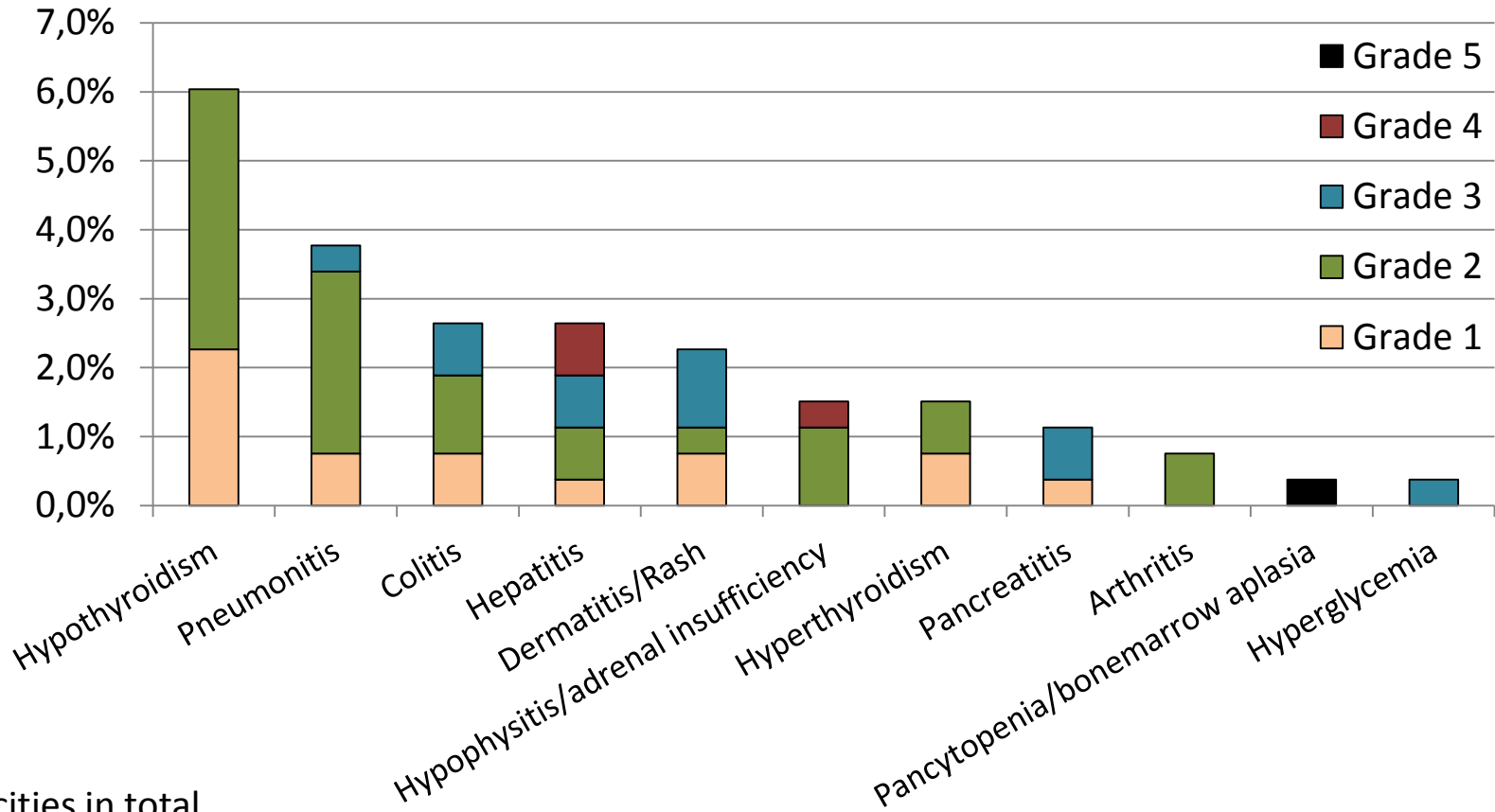
^aColored boxes indicate interquartile range (Q1, Q3); center vertical line indicates median; outer vertical lines indicate range [min-max].

AE = adverse event; GI = gastrointestinal; IQR = interquartile range; max = maximum; min = minimum

1. Adapted from Sznol M et al. Presented at ESMO 2016; abstract 3434.

2. Adapted from Sznol M et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3815-3822.

IMMUNOTHERAPY RELATED TOXICITIES: FREQUENCY (LONGKANKER)



61 toxicities in total

Robert Schouten, PhD AVL

Komt een patiënt bij de dokter met ir-toxiciteit...

Stemming: ik vertrouw op mijn 30 jaar ervaring als internist

1 = natuurlijk niet

2 = dit is een strikvraag

3 = natuurlijk wel



Komt een patiënt bij de dokter met ir-toxiciteit...

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

**CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES**

An ESMO Product

Management of toxicities from immunotherapy

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan,
on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Je gaat het pas zien als je het door hebt...

Immer nerveuze patiënte valt nog meer af en heeft zo'n droge mond →
geduid als siccaklachten.

Opname met diabetische keto-acidose bij DM de novo
(glucose 50 mmol/l; pH 7.15; osmol 423 mosmol/kg)

Longarts denkt bij vermoeide patiënt “er was iets met moeheid”
Lab: cortisol 16 nmol/l (zonder corticosteroïdgebruik)

Patiënt met buikpijn gaat toch naar huisarts, huisarts vertrouwt op kliniek
en laag CRP

Paar uur later patiënt op IC met ATN bij acalculeuze cholecystitis

Casus: ♂ 55 jaar

- 5 dagen ernstige hoofdpijn, misselijkheid, vertigo, malaise en eenmalig dubbelzien
- VG: gemetastaseerd melanoom wv 4 kuren ipilimumab
- LO: geen bijzonderheden
- Lab: leuko's $14,9 \times 10^9/L$, eo's $0,9 \times 10^9/L$, CRP 12mg/L

- Werkdiagnose: cerebrale metastasering

Casus (1)

- MR-Clustageanalyse: potentieel veskele big hypofyteris



Bepaling	Uitslag	Normaalwaarde
TSH (mU/L)	0,23	0,3-4,2
FT4 (pmol/L)	6	10-24
ACTH (pmol/L)	4,9	1,1-13,3
Cortisol (nmol/L)	57	100-700
LH (U/L)	0,6	1,0-10,0
FSH (U/L)	1,3	1,0-10,0
Testosteron (nmol/L)	< 0,69	4,5-26,0

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Immune related toxicities - endocrinopathies

ICPi related toxicity: Management of hypophysitis



*Pituitary axis bloods: 9 am cortisol (or random if unwell and treatment cannot be delayed), ACTH, TSH/FT4, LH, FSH, oestradiol if premenopausal, testosterone in men, IGF1, prolactin. Mineralocorticoid replacement is rarely necessary in hypopituitarism

Wat moet je doen als iemand met immunotherapie diarree krijgt?

A in paniek raken

B de afhaal van gisteravond de schuld geven

C loperamide starten

D even overleggen met deskundige immunotherapie

Casus Dhr O, 62 jaar



Casus Dhr E, 90 jaar

- 1990 melanoom en in 05-2015 recidief axillair links met ingroei thoraxwand, 2e rib rechts, longmetastasen. BRAFV600E-mutatie aangetoond op klierbiopt. Start ipilimumab immunotherapie.
- 07-2015 Diarree met bloedverlies na 2 kuren ipilimumab geduid als colitis graad 3. Behandeld met prednison en infliximab. Ipilimumab werd gestaakt.
- 11-2015 progressieve ziekte, start anti-PD1 immunotherapie
- 02-2016 partiële respons
- 09-2016 recidief diarree graad 2 met buikpijn en bijmenging ontlasting, verdenking ir-gerelateerde colitis. PA biopten sigmoidoscopie: matige chronisch actieve colitis. Behandeld met prednison. Op CT confirmed respons. Staken pembrolizumab

Immunotherapie kan ook bij oude mensen

Vervolg Dhr E

05-12-2016 patiënt belt: heeft 1-12 diarree gehad, is met loperamide gestart.

Status: "B/
geen loperamide
bellen bij 4x/24u diarree"

22-12-2016 poliklinische controle: na 5-12 toch naar huisarts gegaan ivm diarree 2-3 dd waterdun. FK afgenomen. Was negatief. Mocht ongeveer 16-12 beginnen met prednison 80mg , totaal 5 dagen (want "*dokter Piersma geeft dan altijd 80mg prednison*").

Nu prednison 60mg, mocht per 2 dagen afbouwen tot 5 en dan stop. Heeft sinds start prednison 1 dd gevormde ontlasting. lab: kreat 138

06-01-2017: prednison per week afgebouwd, geen recidief diarree gehad. Prednison totaal 4 weken

Vervolg Dhr E

27-02-2017 belt ivm algehele malaise sinds 1,5 week

Lab: kreat 125 → 360 $\mu\text{mol/l}$

B/

Opname voor infuus en analyse nierfunctiestoornis. Geen pre- of postrenale oorzaak, geen actief sediment. Werkdiagnose Hantavirus.

03-04-2017 serologie Hanta negatief. Toch werkdiagnose ir-nefritis waarvoor PPI vervangen door ranitidine. Op proef prednison 1 dd 60mg

10-04 kreat 200 $\mu\text{mol/l}$

17-04 kreat 170 $\mu\text{mol/l}$

Ir-nefritis is tubulair, dus sediment negatief

Gouden standaard = nierbiopt

Rare immune-related toxicities

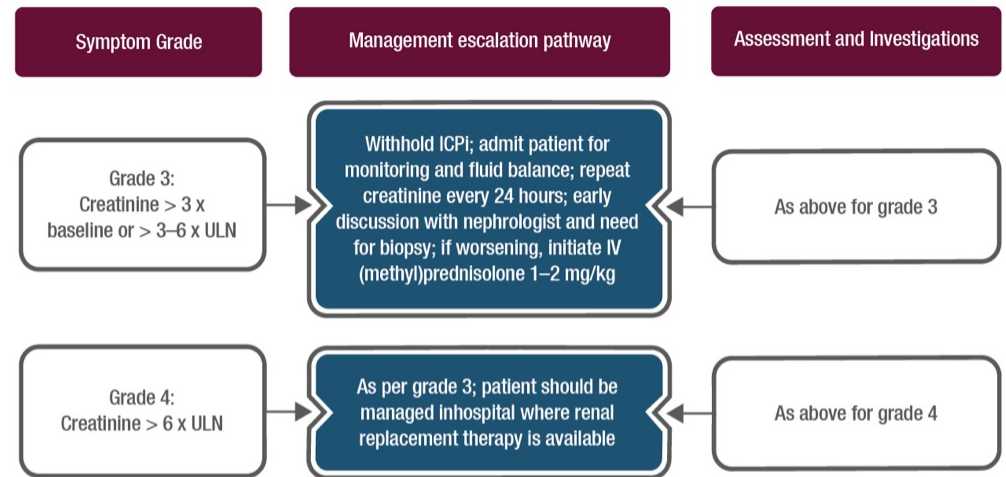
ICPI-related toxicity: Management of nephritis: **grade 3-4**

Renal injury occurs in around 1–4% of patients treated with ICPIs, usually in a pattern of acute tubulo-interstitial nephritis with a lymphocytic infiltrate

Attention needs to be paid to the patient's baseline creatinine, not just abnormal results per biochemistry ULN

Confounding diagnoses include dehydration, recent IV contrast, urinary tract infection, medications, hypotension or hypertension

Early consideration for renal biopsy is helpful which may negate the need for steroids and determine if renal deterioration related to ICPIs or other pathology

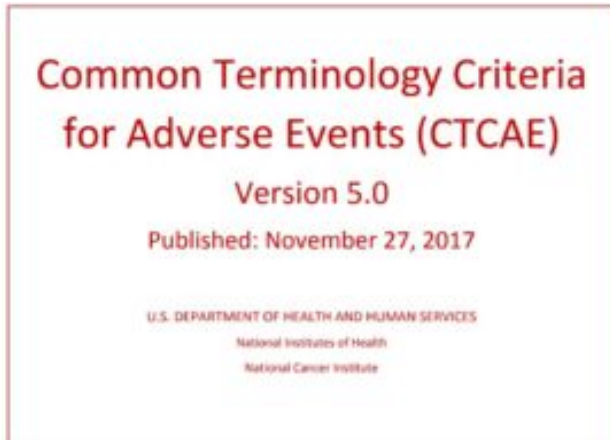


Steroid wean: Begin to wean once creatinine grade 1; grade 2 severity episode: wean steroids over 2–4 weeks; grade 3–4 episode: wean over \geq 4 weeks



Realiseert u zich:

1. Ambulance rijdt naar ziekenhuis in de buurt
2. Bijwerkingen presenteren zich meestal atypisch
3. Behandeling bijwerkingen verloopt meestal niet volgens het boekje



**CLINICAL PRACTICE
GUIDELINES**

An ESMO Product

Management of toxicities from immunotherapy

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

J. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan,
on behalf of the ESMO Guidelines Committee



Vragen



Wat moet je het beste regelen bij immunotherapie in je ziekenhuis?

1. Dedicated experts in ziekenhuis aanwijzen
2. Centralisatie behandeling over beperkt aantal ziekenhuizen
3. Wekelijks immuno-MDO
4. Behandelend hematoloog is 24/7 telefonisch bereikbaar
5. Patiënten-voorlichtingsmateriaal
6. Personeelstoilet behangen met protocollen
7. Vanwege kosten door ander ziekenhuis laten voorschrijven

Casus comorbiditeit en lymphocyte count

Behandelde Hairy cell leukemie en immunotherapie

- 07-2018 Hairy cell leukemie pancytopenie waarvoor cladribine iv gedurende 5 dagen
- 03-2019 Re-excisie huid, (behaarde) hoofd rechts: superficieel spreidend melanoom. Breslowdikte (restlaesie) 6,6 mm. Microsatellieten: afwezig.
- 03-2019 PA-bewezen lytische ossale metastase sacraal links, tevens FDG-avide longlaesies geduid als longmetastasen melanoom. BRAF- en NRAS wt
- 04-2019 radiotherapie van een osteolytische laesie in het sacrum. Proberen uitstellen immunotherapie ivm nog relatief immuungecompromitteerd na cladribine en bedreigende ziekte nu aangepakt
- 06-2019 progressie longmetastasen en lytische sacrale metastase met klachten wv re-irradiatie

Casus Hairy cell leukemie en immunotherapie

	Voor start nivolumab	
L	2,97	
Lymfo's	0,59	
CD3	0,23	
CD4	0,14	
CD8	0,08	

Starten met immunotherapie?

07-2019 start nivolumab

09-2019 Afname intrapulmonale nodus/noduli. Geen aanwijzingen voor nieuwe pulmonale haarden. Bekende ossale metastase os sacrum links met thans meer sclerotisch aspect.

12-2019 confirmed respons

Dhr K 55 jaar

- VG: 00-2010 reumatoïde artritis waarvoor prednison, later vervangen door methotrexaat. Al jaren 1 keer per week op 1 dag 20mg waarbij reuma rustig
- 12-2015 melanoom rechter thoraxwand 0,7mm zonder mitosen, ulceratie of regressie
- 12-2016 multipele metastasen melanoom in rechter oksel (totale gebied zo'n 9cm), met ingroei in pectoralis major t/m midclaviculair, in pect minor en ossale haarden ribben, scapula en humerus. PA okselkier: metastase melanoom. Primaire tumor toont BRAF-mutatie. MRI-cerebrum: Dubieus klein lineair focus van leptomeningeale aankleuring links cerebellair. Lab: LDH 286
- 01-2017 start dabrafenib/ trametinib
- 03-2017 staken dabrafenib + trametinib ivm graad 2 hepatotoxiciteit en koorts graad, goede respons behaald. Start immunotherapie ipilimumab + nivolumab a 3 weken (1e kuur 17-3)
- 18-3-'17 opname ivm koorts (T39,8) en pijn + zwelling gewrichten
- 04-2017 kuur 2 zonder ipilimumab
- 04-2017 immuungerelateerde colitis graad 2 na 2 kuren nivolumab, waarvan 1e gecombineerd met ipilimumab. Verder iritis en reactivatie reumatoïde artritis (graad 3)
- **06-2017 complete respons na 3 kuren nivolumab waarvan 1 met ipilimumab**
- **08-2019 aanhoudende CR**

Literatuur CPI's bij auto-immuunziekten

- **Rheumatoid arthritis (RA; n = 20)**
- 13 patiënten met RA (65%) immunosuppressieve therapie bij start CPI
ICI: glucocorticoids ≤ 15 mg/day (n = 6), methotrexate (n = 7),
hydroxychloroquine (n = 1), and rituximab (n = 1)
- 12 patiënten (60%) kregen een flare (1 onder hydroxychloroquine, 5
onder methotrexaat)
- 1 flare was ernstig
- 10 patiënten (83%) kregen glucocorticoiden ivm flare, 1 kreeg
ophogen methotrexaat
- van de 8 patiënten (40%) met actieve RA bij start CPRI kreeg 75%
flare

Literatuur CPI's bij auto-immuunziekten

Multivariable Cox model for progression-free survival		
	HR (95% CI)	<i>P</i>
Sex (female versus male)	1.61 (0.87–2.99)	0.133
Age (per 1-year increase)	1.01 (0.98–1.04)	0.464
Type (melanoma vs. NSCLC)	0.36 (0.18–0.70)	0.003
ICI at baseline (PD-1/PD-L1 vs. ipilimumab)	0.32 (0.15–0.67)	0.003
Immunosuppressive therapy at baseline (yes vs. no)	2.10 (1.08–4.07)	0.028
Flare and/or IRAE occurrence	1.97 (1.06–3.66)	0.032
Immunosuppressive therapy with ICI discontinuation	2.09 (0.76–5.70)	0.152
Immunosuppressive therapy without ICI discontinuation	2.16 (1.10–4.26)	0.026
No immunosuppressive therapy with ICI discontinuation	3.38 (0.74–15)	0.116

“The abscopal effect”

= metastase op afstand van een bestraalde laesie gaat spontaan in regressie

Achtergrond:

- radiatie-geïnduceerde pneumonitis = voorbeeld van immuunrespons op afstand
- stereotactische radiotherapie = zeer locale zeer hoge dosis bestraling → necrose tumorcellen → stimulatie anti-tumor immuunrespons
- Literatuur: 1^e beschrijving in 1975 [Br J Radiol. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. Kingsley DP.](#)

Hanna et al. Cancer Letter 2015.

Park et al. Cancer Immunol Res. 2015.

Demaria S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004

Demaria et al. Clin Cancer Res 2005

“The abscopal effect”

- Sindsdien: meerdere case reports van PR en CR van laesies buiten bestraald gebied (melanoom, NCSCL, HCC)
 - Zeldzaam
 - Rol immuunsysteem, mechanisme onduidelijk
- Synergistisch effect met immunotherapie?

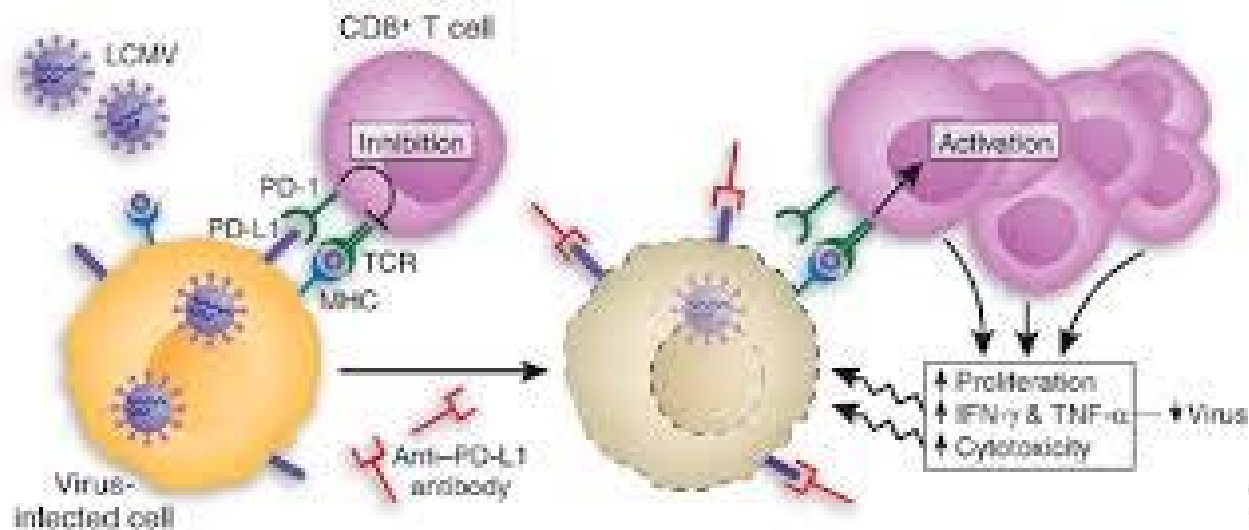
Hanna et al. Cancer Letter 2015.

Park et al. Cancer Immunol Res. 2015.

Demaria S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004

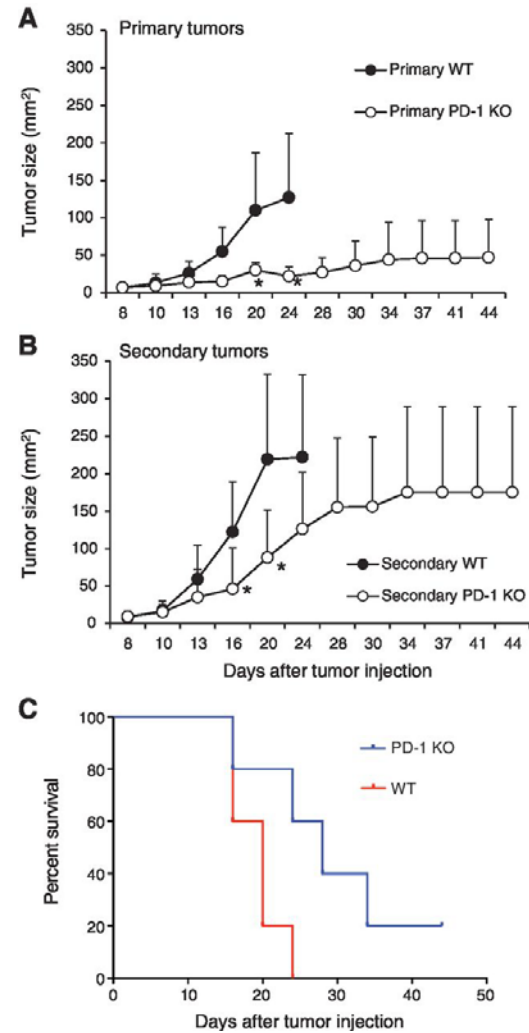
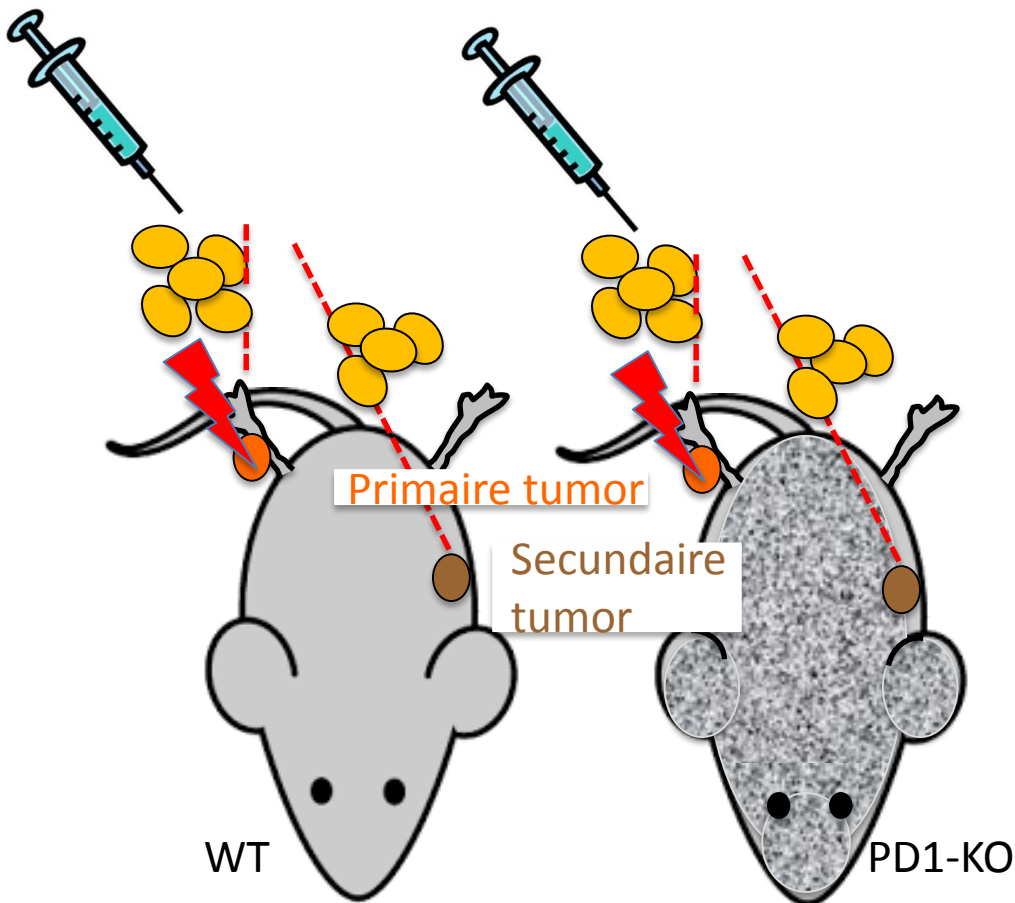
Demaria et al. Clin Cancer Res 2005

Inhibition of deletion PD1-receptor CD8⁺T cell → activation CD8⁺ T cell



Enhanced antitumor abscopal effect in PD-1-deficient mice induced by radiotherapy.

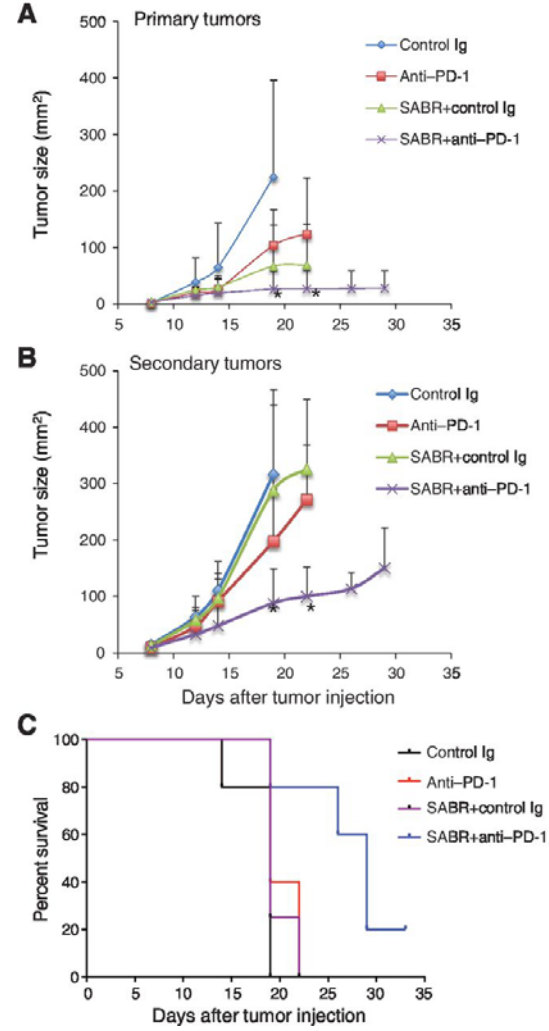
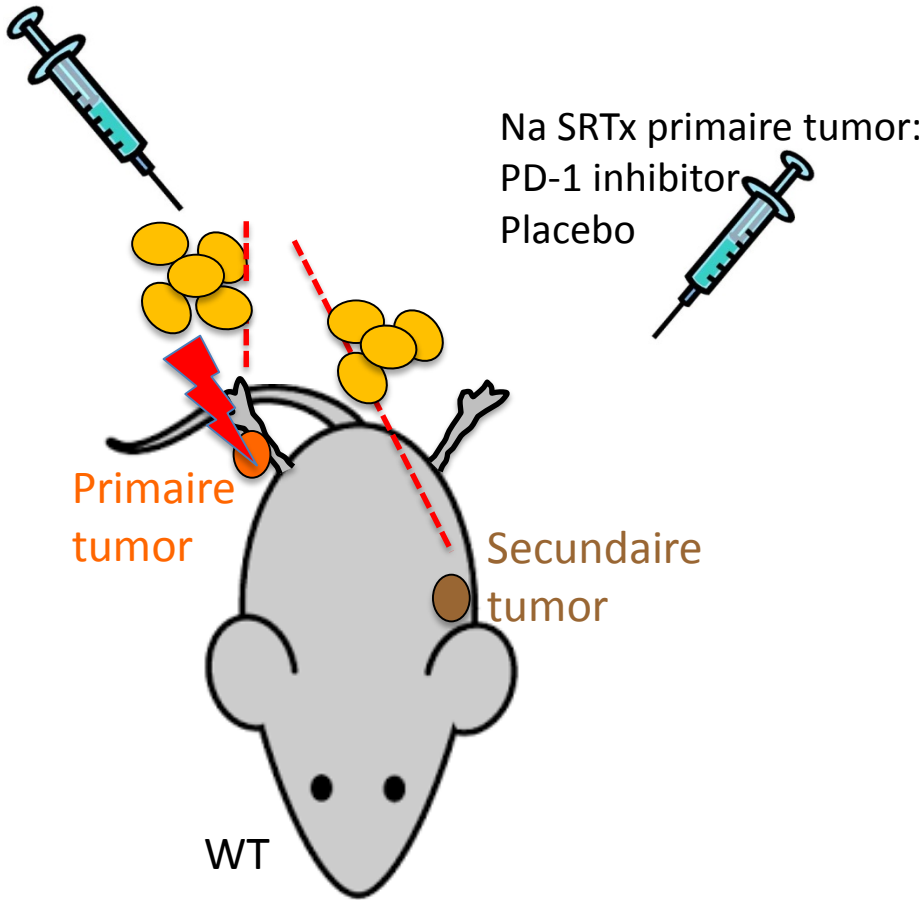
● Slecht immunogene muis-melanoomcel



Sean S. Park et al. Cancer Immunol Res 2015;3:610-619

PD-1 blockade enhanced antitumor abscopal effects induced by radiotherapy.

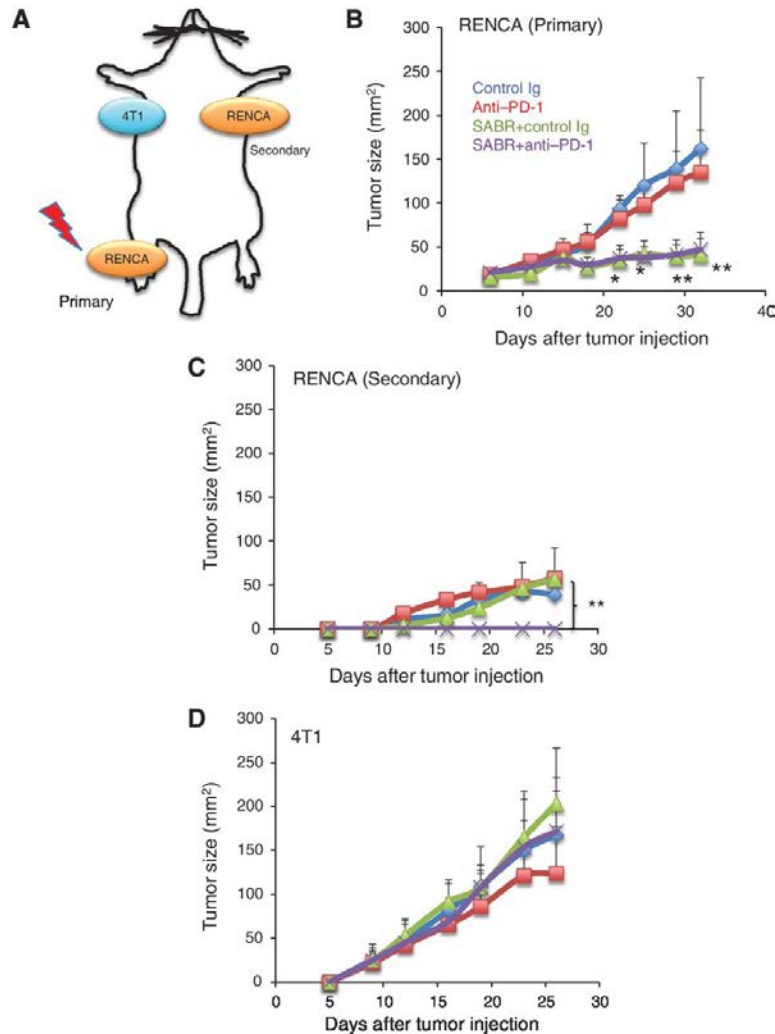
● wenig immunogene muis-melanoomcel



Niet bestraalde tumor groeit slechter na RTx primaire tumor icm PD1-blokkade

Sean S. Park et al. Cancer Immunol Res 2015;3:610-619

PD-1 blockade enhanced tumor-specific antitumor abscopal effects induced by radiotherapy.

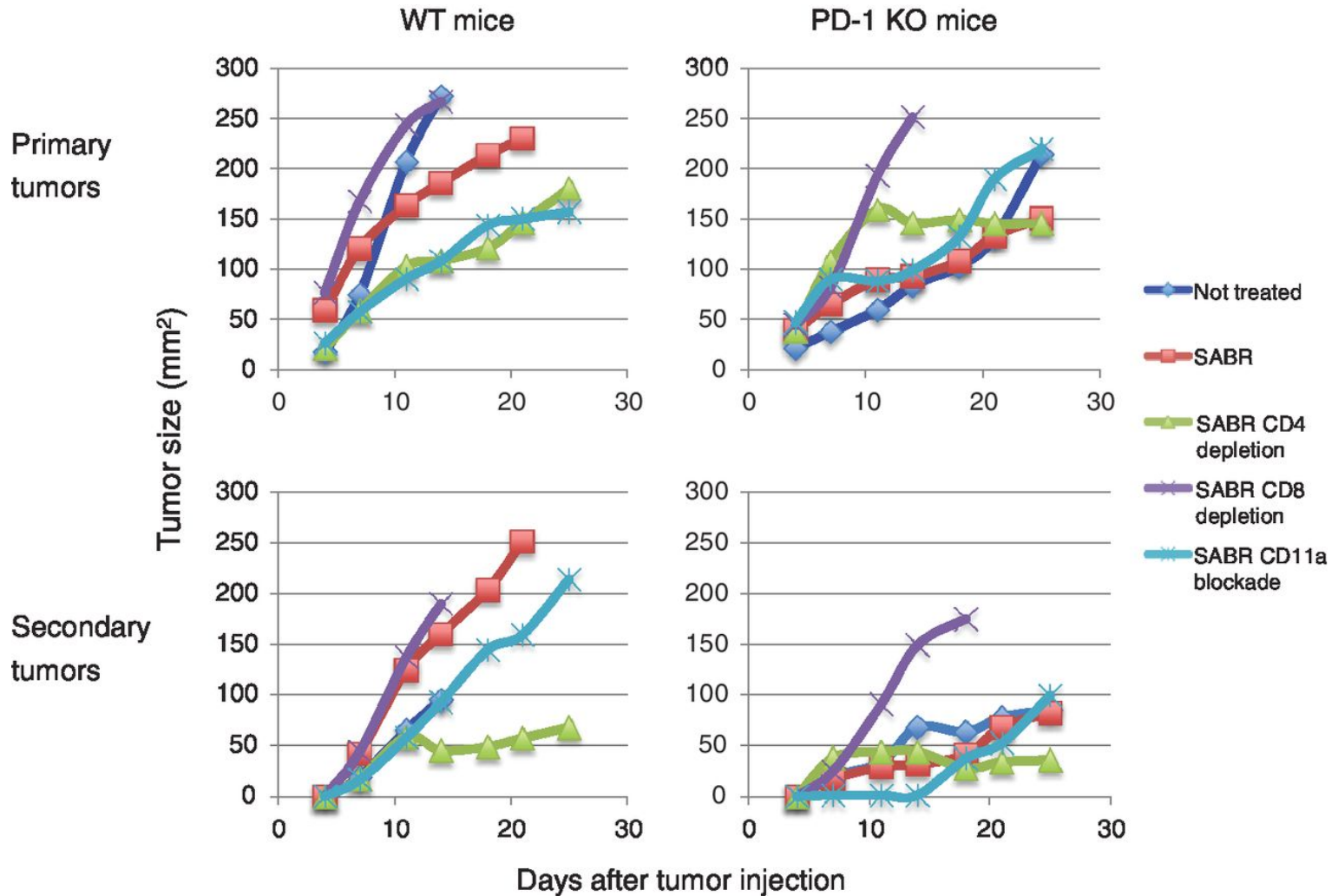


Niet bestraalde (secundaire) tumor groeit slechter na RTx van primaire tumor icm PD1-blokkade.

ECHTER: niet bij model met weinig-immunogene borstkankercellijn

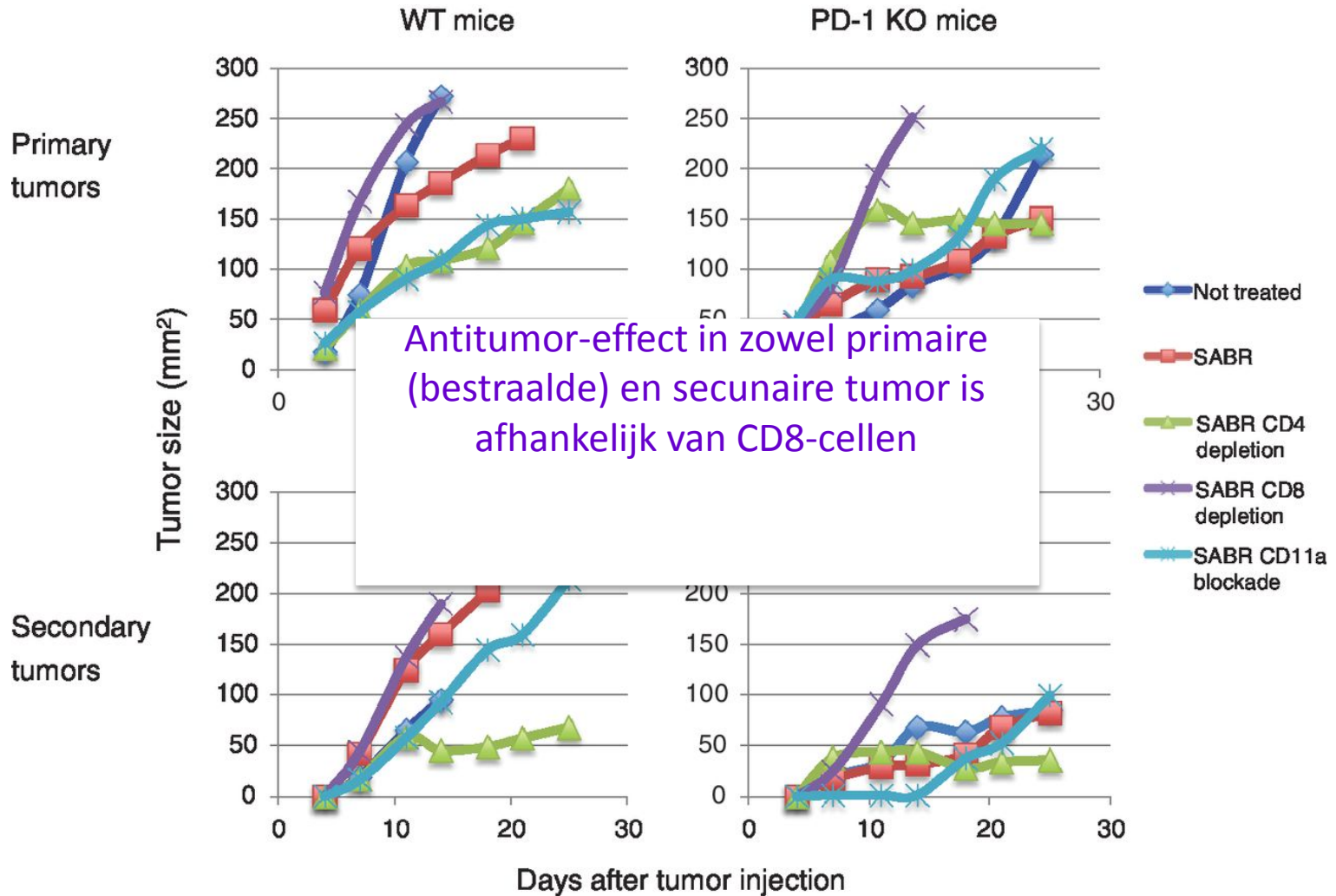
Sean S. Park et al. Cancer Immunol Res 2015;3:610-619

CD8 T cells mediated an enhanced antitumor abscopal effect in PD-1-deficient mice induced by radiotherapy.



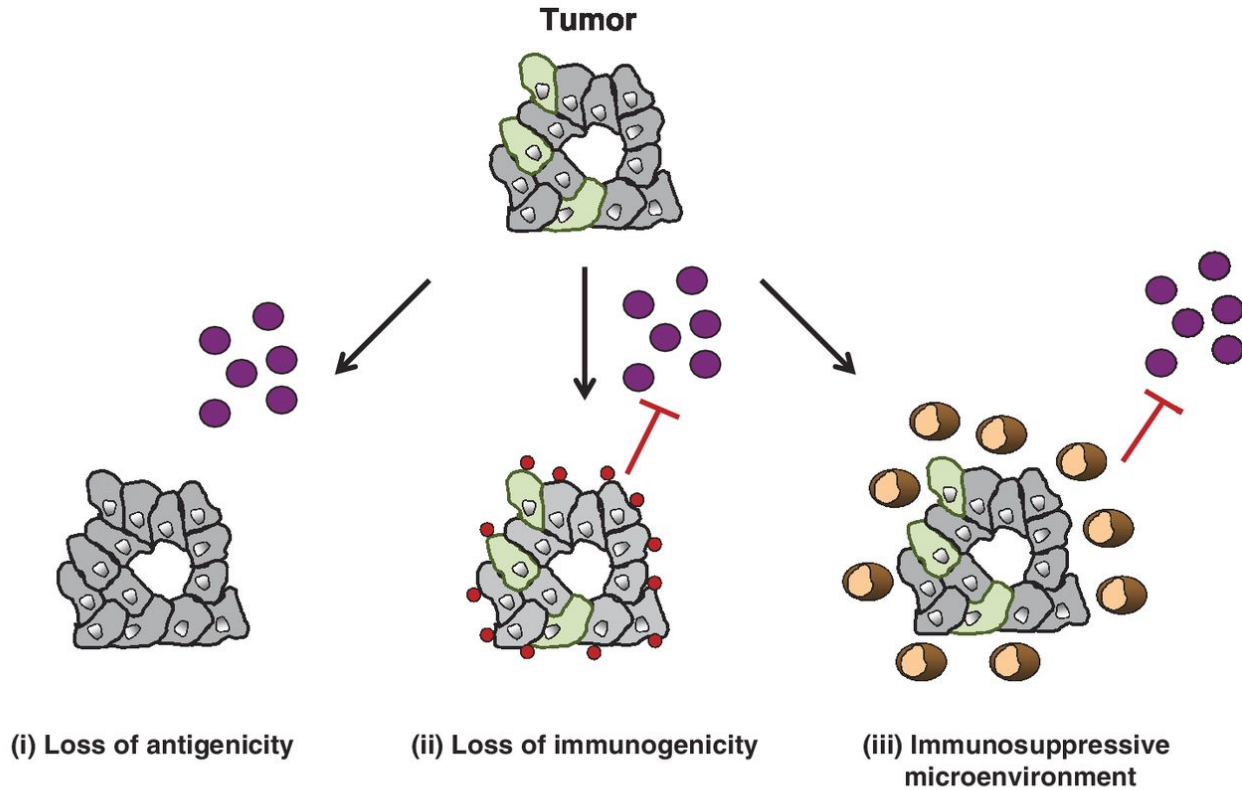
Sean S. Park et al. *Cancer Immunol Res* 2015;3:610-619

CD8 T cells mediated an enhanced antitumor abscopal effect in PD-1-deficient mice induced by radiotherapy.



Sean S. Park et al. Cancer Immunol Res 2015;3:610-619

Immune escape mechanisms in cancer.



	Immunosuppressive leukocytes (e.g., macrophages)		Antigenic tumor cell
	Antitumor leukocytes (e.g., effector T cells)		Poorly antigenic tumor cell
	Immunosuppressive molecule (e.g., PD-L1)		

Gregory L. Beatty, and Whitney L. Gladney Clin Cancer Res 2015;21:687-692

Treatment beyond RECIST-progression: checkmate 141 nivolumab-longkanker

M&M: Fit patients who demonstrated clinical benefit without rapid disease progression were permitted to receive treatment beyond progression (TBP) with nivolumab until further progression defined as an additional $\geq 10\%$ increase in tumor volume

RESULTS:

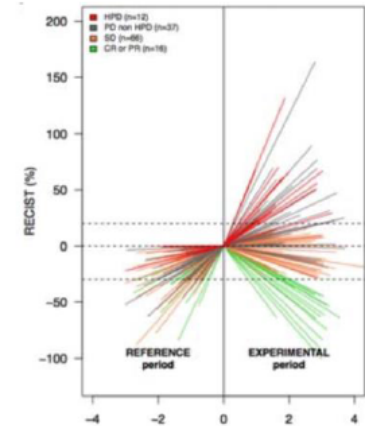
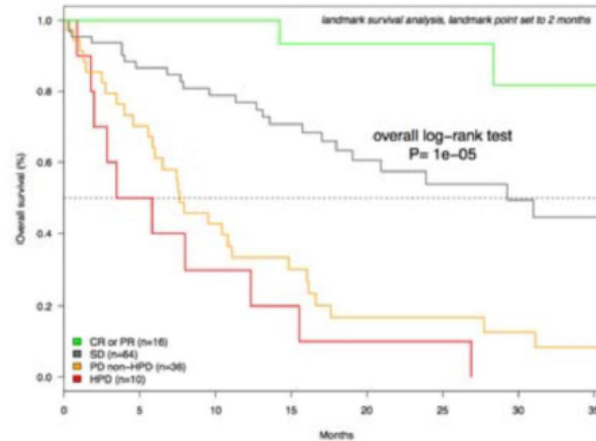
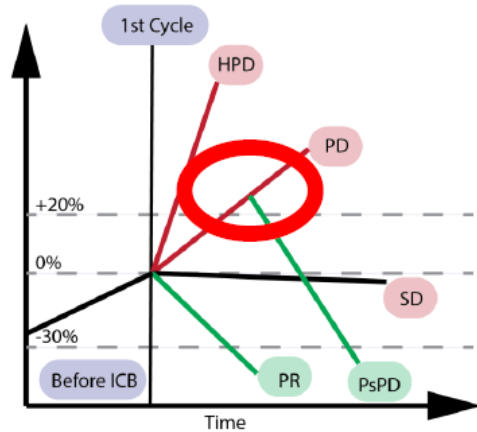
- Of 240 patients randomized to nivolumab, 146 experienced RECIST-progression.
- 62 of these patients received TBP, and 84 discontinued treatment
- Among the 60 TBP patients evaluable for response:
 - 15 (25%) had no change in their tumor burden
 - 15 (25%) had reductions in target lesion size; 3 patients (5%) had reductions $> 30\%$

CONCLUSIONS: Tumor burden reduction was noted in 25% of patients who received TBP with nivolumab

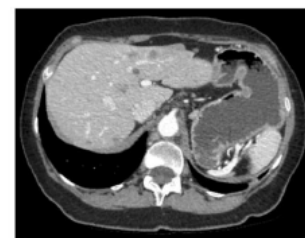


HYPERPROGRESSION (HPD) EXISTS, IT IS PROBABLY LETHAL BUT REMAINS TO BE DEFINED

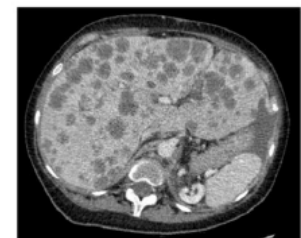
Several tumour types



Before (-8 weeks)



Baseline



1st Evaluation (+8 weeks)

It should be discussed if HPD should be considered a severe side effect

Reprinted from Clinical Cancer Research, 2017, 23(8): 1920–8, Champiat S, *et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1, with permission from AACR.

See also: Saada Bouzid E, *et al.* 2017, Ann Oncol; Kato S, *et al.* 2017, Clin Cancer Res; Ferrara R, *et al.* 2017, Ann Oncol, Abstract; Lo Russo G, *et al.* 2018, Clin Cancer Res.