

Diabetes mellitus – PD-L1-remmers (i.c.m. CTLA4-remmer) 7010

atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab

Gebruikte afkortingen:

BI: betrouwbaarheidsinterval

DKA: diabetische ketoacidose

DM 1: diabetes mellitus type 1

DM 2: diabetes mellitus type 2

ICI: immune checkpoint inhibitor

PD-1-remmer: programmed celdood-1 receptor.

PD-L1-remmer: programmed celdood-ligand 1-receptor.

Datum literatuursearch: 08-02-2022

CONCLUSIE

Niet Bewaken. Binnen de groep monoklonale antilichamen is het optreden van (fulminante) diabetes type I vooral gezien met PD-(L)1-remmers. Het optreden van dit type diabetes lijkt een bijwerking te zijn van deze groep geneesmiddelen die bij iedereen kan optreden. Er is redelijk wat literatuur, waaronder case-reports, over het optreden van diabetes type I en/of hyperglykemie, met name bij monotherapie met pembrolizumab en nivolumab en bij combinatiebehandeling van een van deze PD-(L)1-remmers met CTLA4-remmer ipilimumab. De beschikbare literatuur is vooral gericht op patiënten zonder voorgeschiedenis van diabetes mellitus. Nieuw ontwikkelde diabetes trad gemiddeld na 4/5 maanden op. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 2 is minder literatuur beschikbaar. In een review werd aangetoond dat bij sommige patiënten ($\leq 10\%$) verergering van de diabetes optrad (Kotwal et al.).

De SmPC van zowel de PD-L1 remmers als CTLA-4 remmer ipilimumab vermeldt dat patiënten gecontroleerd moeten worden op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes.

Aangezien er sprake is van sterk geprotocolleerde zorg rondom behandeling met deze geneesmiddelgroep is een extra signaal niet gewenst.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Theoretisch mechanisme PD-L1 remmers: blokkade van PD-1/PD-L1 leidt tot activatie van de autoreactieve T-cellen die de insuline producerende bèta-cellen vernietigen waardoor diabetes type 1 optreedt. Mogelijk is dit irreversibel (De Filette et al.).
- Theoretisch mechanisme CTLA-4 remmer: patiënten met diabetes type 1 hebben een lage expressie van CTLA-4 op CD4+ en regulatoire T-cellen. Dit suggereert dat patiënten die behandeld worden met CTLA-4 remmers gevoelig zijn voor de ontwikkeling van diabetes type 1 (De Filette).
- De cases in de opgenomen reviews (Kotwal et al. en Farina et al.) , zijn niet apart meer bekeken. Besloten is om alleen de reviews op te nemen, waarin voldoende aanwijzingen aanwezig zijn dat PD-(L)1-remmers auto-immuun diabetes kunnen induceren.

PICO

P(patiënt)	Patiënten met diabetes mellitus
I(ntervention)	Gebruik nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab of ipilimumab
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering diabetes mellitus

PubMed

Zoekterm: (((nivolumab OR pembrolizumab OR atezolizumab OR avelumab OR durvalumab OR ipilimumab)) AND ((diabetes[MeSH Major Topic] OR (hyperglycaemia[MeSH Major Topic] OR (hypoglycaemia[MeSH Major Topic]))

Embase

(nivolumab OR pembrolizumab OR atezolizumab OR avelumab OR durvalumab OR ipilimumab) AND (diabetes OR hyperglycaemia OR hypoglycaemia)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Almutairi et al. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. Front. Oncol. 2020 February 11; 10:1-31. Random effect meta-analyse	Resultaten • Middels een random effect meta-analyse werd de incidentie van DM en hyperglykemie in kaart gebracht voor 6331 patiënten. • De incidentie van DM 1 na de combinatie ipilimumab en pembrolizumab was 2,0% en na de combinatie van ipilumab en nivolumab 1,0% • De incidentie van hyperglycemie na gebruik van nivolumab opgevolgd door gebruik van ipilimumab was 7,4% en 2,9% voor Graad ≥ 3 hyperglycemie na gebruik van ipilimumab opgevolgd door nivolumab. • De incidentie voor DM1 en hyperglykemie bij gebruik van pembrolizumab was respectievelijk 2,4% en 5,6%. • De combinatie van nivolumab en ipilimumab resulteerde in een incidentie van 2,6% voor alle graden en 1,6% voor graad ≥ 3 van hyperglykemie. Opmerkingen auteurs • De auteurs waarschuwen dat met name nivolumab en pembrolizumab hyperglykemie kunnen veroorzaken.
De Filette et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Horm Metab Res. 2019; 51:145-156 Systematic review en meta-analyse	Resultaten • De incidentie voor diabetes mellitus was 2% (95% BI 0,7-5,8) voor monotherapie met nivolumab, 0,4% (95% BI 0,2-1,3) voor pembrolizumab, 1,4% (95% BI 0,2-9,4) voor atezolizumab en 1,1% (95% BI 0,2-7,6) voor avelumab. Voor monotherapie met CTLA-4 remmers waren geen diabetes mellitus gevallen waargenomen. • Voor de combinatiebehandeling ipilimumab en pembrolizumab was de incidentie 2% (95% BI 0,6-5,9). Opmerkingen KNMP • Uit de review is het niet duidelijk of er patiënten waren met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Lu et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. <i>Frontiers in Pharmacology</i>. 2019 December; 10: 1-13. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 52 RCTs waarbij in 40 trials ICI-geassocieerde diabetes werd beschreven. • De gepoolde data toonde dat het aantal hyperglykemie gevallen 2,26% (95% BI, 1,28-3,48) was en het aantal ernstige hyperglykemie gevallen 0,28% was (95% BI, 0,16-042). • Het aantal hyperglykemie gevallen verschilde per type ICI en tumor • Het risico op ICI-geassocieerde diabetes, hyperglykemie, ernstige hyperglykemie was respectievelijk: OR 4,42, OR 1,75, OR 2,81. Allen ten opzichte van de controles (chemo vs immunosuppressiva vs targeted therapy vs placebo) minus de controlegroep die everolimus ontving, een geneesmiddel waarvan bekend is dat het diabetes kan veroorzaken. • Binnen de placebo-gecontroleerde groep waren ICI's geassocieerd met een hoger risico op hyperglykemie (OR 5,81). • Subgroep analyse over de types ICI suggereerde een hoger risico in trials waarbij PD-1 of anti-PD-L1 gecombineerd was met anti-CTLA-4 met OR 7,35 voor DM, OR 2,51 voor alle graden hyperglykemie en OR 4,18 voor ernstige hyperglykemie.
Gauci et al. Checkpoint inhibitor treatment induces an increase in HbA1c in nondiabetic patients. <i>Melanoma research</i>. 2019 June; 29(3): 328-332. Prospectieve observationele studie	Resultaten • HbA1c spiegels werden middels een prospectieve observationele studie bepaald voor patiënten behandeld met nivolumab (n=10), pembrolizumab (n=22) of een combinatie hiervan (n=11). • De HbA1c was significant toegenomen van 5,3% (IQR: 5,1-5,5; range: 4,5-6,2) naar 5,45% (IQR: 5,2-5,7; range: 4,7-6,2; p = 0,037). Ook in de subgroep van patiënten die niet gelijktijdig glucocorticoïden ontvingen, was de HbA1c toegenomen van 5,3% (IQR: 5,1-5,5; range: 4,7-6,2) naar 5,5% (IQR: 5,2-5,7; range: 4,7-6,3; p=0,025). • Er was een trend waargenomen waarbij hogere HbA1c's werden waargenomen bij een behandelduur >12 . • Er was geen sprake van het ontstaan van DM2, maar 5 patiënten ontwikkelden prediabetes. Opmerkingen auteurs • Volgens de auteurs demonstreert deze studie dat behandeling met PD-1 remmers glucose metabolisme verslechtert. Opmerkingen KNMP • Prediabetes is gedefinieerd als het hebben van een HbA1c tussen 5,7 en 6,4%
Filette J et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2019 September; 181(3):363-374. Systematische review	Resultaten • Systematische review van 90 casussen waarbij immuungerelateerde DM optrad. Hiervan was 79% behandeld met monotherapie PD-1 of PD-L1 remmers en 15% ontving PD-1 of PD-L1 remmers icm een CTLA-4 remmer (combinatietherapie). • Gemiddeld gezien werd DM na 4,5 cycli monotherapie gediagnosticeerd. De diagnose werd bij combinatietherapie gemiddeld bij 2,7 cycli vastgesteld. Opmerkingen auteurs De auteurs adviseren strikte monitoring van bloedglucose in het geval of vermoeden van hyperglykemie.

Kotwal A et al. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. <i>BMJ Open Diab Res Care</i>. 2019; 7(1): 1-10. Review	Resultaten • Review waarbij 1163 patiënten PD-1 remmers ontvingen en hiervan hadden 96 patiënten reeds bestaande DM 2. • 21 van de 1163 patiënten voldeden aan de criteria voor ICI geïnduceerde diabetes, waarvan 12 gevallen van nieuw ontwikkelde insuline-afhankelijke diabetes en 9 gevallen van onverklaarbare verergering van al aanwezige DM 2. • ICI geïnduceerde diabetes kwam het meeste voor bij pembrolizumab (2,2%) vergeleken met nivolumab (1%) en ipilimumab (0%). • <u>Pembrolizumab</u> ○ Van de 774 patiënten die behandeld werden met pembrolizumab kwam ICI geïnduceerde diabetes voor bij 17 (2,2%), waarvan 11 nieuw ontwikkelde diabetes gevallen (1,4%) en 6 (0,8%) verergering van al aanwezige DM2 gevallen. Deze verergering van al aanwezige DM2 was voor 6 van de 56 patiënten met prediabetes of al aanwezige DM2 (10,7%) • <u>Nivolumab</u> ○ Van de 389 patiënten behandeld met nivolumab ontwikkelden 4 patiënten ICI geïnduceerde diabetes, waarvan 1 (0,2%) nieuw ontwikkelde diabetes en 3 (0,8%) verergering van aanwezige DM2. Deze verergering van al aanwezige DM2 was voor 3 van de 40 patiënten met prediabetes of al aanwezige DM2 (7,5%) • Nieuw ontwikkelde diabetes deed zich voor bij een mediaan van 4 cycli of 5 maanden. • Mediaan HbA1c bedroeg 83 (interkwartielrange; 70-93) mmol/mol bij de patiënten met nieuw ontwikkelde insuline-afhankelijke diabetes. 8 patiënten (67%) presenteerden zich met DKA bij diagnose, waarvan een zich in een hyperglykemische hyperosmolaire staat bevond. • Onverklaarbare verergering van al aanwezige DM2 ontwikkelde zich na een mediaan van 4 cycli of 4 maanden. • Mediaan HbA1c bedroeg 86 mmol/mol bij presentatie. Opmerkingen auteurs • De auteurs concluderen dat PD-1 remmers kunnen leiden tot insuline deficiëntie en zich daarmee presenteren als nieuw ontwikkelde diabetes of verergering van bestaande DM2
Farina et al. Programmed cell death-I monoclonal antibody therapy and type I diabetes mellitus: a review of the literature. <i>JPP</i>. 2021; 34(1): 133-140. Case review	Resultaten • Review van 42 casussen van PD-1 remmer geïnduceerde DM1. 26 (61,9%) ontving nivolumab monotherapie, 10 (23,8%) ontving pembrolizumab monotherapie en 6 (14,3%) ontving combinatietherapie van nivolumab en ipilimumab. • Initiele presentatie van DKA was in 69% van de casussen gerapporteerd, met een gemiddelde bloedglucose van 660 mg/dL en een gemiddelde HbA1c van 8,7% Opmerkingen KNMP • Baseline HbA1c of glucosewaarden waren in veel van de casussen niet gerapporteerd en dus niet meegenomen. • Relevante medische historie van patienten was maar in een aantal gevallen bekend.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Opdivo (nivolumab) 08/05/2018 Geraadpleegd op 24 juli 2018	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Immuungerelateerde endocrinopathieën Ernstige endocrinopathieën, waaronder diabetes mellitus en diabetische ketoacidose zijn waargenomen bij nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab (zie rubriek 4.8). Bij symptomatische diabetes dient het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab te worden onderbroken en, indien nodig, dient hormonale substitutie voor insuline te worden gestart. Het controleren van de suikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor insuline wordt gebruikt. Nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab moet permanent worden gestaakt in geval van levensbedreigende diabetes.
SPC Keytruda, (pembrolizumab) 22/06/2018 Geraadpleegd op 24 juli 2018	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Immuungerelateerde endocrinopathieën Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypofysitis, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij behandeling met pembrolizumab. Bij patiënten die pembrolizumab kregen is diabetes mellitus type I, waaronder diabetische ketoacidose, gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie of andere tekenen en symptomen van diabetes. Insuline moet worden toegediend voor diabetes type I en pembrolizumab moet worden onderbroken in geval van graad 3 hyperglykemie tot metabole controle is bereikt (zie rubriek 4.2).
SPC Tecentriq (atezolizumab) 21/09/2017 Geraadpleegd 28 sept 2018	<i>Rubriek 4.2 Advies voor dosisaanpassing van Tecentriq</i> Bij DM type 1, bij graad 3 of 4 hyperglykemie (nuchtere glucosewaarde > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l), onderbreek Tecentriq, hervat behandeling las metabole controle is bereikt met insulinevervangende behandeling. <i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Immuungerelateerde endocrinopathieën (..) diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8).
SPC Bavencio (avelumab) 13/09/2018 Geraadpleegd 28 sept 2018	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Immuungerelateerde endocrinopathieën Bij patiënten die avelumab kregen, zijn (...) en type 1-diabetes mellitus gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van endocrinopathieën. Avelumab moet worden onderbroken voor endocrinopathieën van graad 3 of graad 4 tot ze verdwenen zijn (zie rubriek 4.2). Type 1-diabetes mellitus Avelumab kan type 1-diabetes mellitus, waaronder diabetische ketoacidose, veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op hyperglykemie of andere klachten en verschijnselen van diabetes. Behandeling met insuline moet worden ingesteld voor type 1-diabetes mellitus. Bij patiënten

	met hyperglykemie van $\geq$ graad 3 moet avelumab worden onderbroken en moeten antihyperglykemische middelen worden toegediend. Behandeling met avelumab moet worden hervat wanneer het metabolisme onder controle is met substitutietherapie met insuline. <i>Rubriek 4.8 bijwerkingen</i> Type 1-diabetes mellitus zonder een alternatieve etiologie deed zich voor bij 0,1% (2/1.738) van de patiënten, waaronder twee reacties van graad 3 die leidden tot definitieve stopzetting van avelumab.
SPC Libtayo (cemiplimab) Geraadpleegd 29-12-2021	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Immuungerelateerde endocrinopathieën Er zijn immuungerelateerde endocrinopathieën, gedefinieerd als tijdens de behandeling optredende endocrinopathieën zonder duidelijke andere etiologie, waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Diabetes mellitus type 1 Immuungerelateerde diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, is waargenomen bij patiënten die cemiplimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gevolgd worden voor hyperglykemie en voor tekenen en symptomen van diabetes waar geïndiceerd op basis van klinische evaluatie, en behandeld met orale hyperglykemiemiddelen of insuline en aanpassingen in de cemiplimabbehandeling (zie rubriek 4.2). <i>Rubriek 4.8 bijwerkingen</i> <i>Diabetes mellitus type frequentiecategorie:</i> <i>Graad 1-5: soms (0,1%)</i> <i>Graad 3-5: soms (0,1%)</i>
SPC Yervoy (ipilimumab) Geraadpleegd op 08-02-2022	<i>Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i> Ipilimumab als monotherapie Ipilimumab kan ontsteking van de organen van het endocriene systeem veroorzaken, zich uitend als hypofysitis, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie, hypothyreoïdie, type 1 diabetes mellitus en diabetische ketoacidose (zie rubrieken 4.2 en 4.8) en patiënten kunnen niet-specifieke symptomen hebben die op andere oorzaken lijken zoals hersenmetastase of onderliggende ziekte. Bij symptomatische diabetes dient het gebruik van ipilimumab te worden onderbroken en, indien nodig, dient substitutie voor insuline te worden gestart. Het controleren van de suikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte substitutie voor insuline wordt gebruikt. Ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van levensbedreigende diabetes. Ipilimumab in combinatie met nivolumab Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie), hypofysitis (waaronder hypopituitarisme), diabetes mellitus en diabetische ketoacidose zijn waargenomen met ipilimumab in combinatie met nivolumab (zie rubriek 4.8).

	Bij symptomatische diabetes dient het gebruik van ipilimumab in combinatie met nivolumab te worden onderbroken en, indien nodig, dient substitutie voor insuline te worden gestart. Het controleren van de suikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte substitutie voor insuline wordt gebruikt. Ipilimumab in combinatie met nivolumab moet definitief worden gestaakt in geval van levensbedreigende diabetes. <i>Rubriek 4.8 bijwerkingen</i> Ipilimumab als monotherapie Zelden type 1 diabetes mellitus (waaronder diabetische ketoacidose) Ipilimumab icm nivolumab Ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met nivolumab 1 mg/kg bij melanoom*: - soms Ipilimumab 1 mg/kg in combinatie met nivolumab 3 mg/kg bij RCC en dMMR of MSI-H CRC**: - vaak
--	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	07-04-2022