

## CI – Inflammatoire darmziekten - checkpointinhibitors 7110

IBD = inflammatory bowel disease

ICI = immune checkpoint inhibitor

Datum literatuursearch: 13 Augustus 2019

### CONCLUSIE

In twee retrospectieve studies is bij een aantal patiënten met inflammatoir darmziekte exacerbatie waargenomen. In twee losse cases is geen exacerbatie van IBD waargenomen, wel ervaaarde een van deze cases ICI-geïnduceerde colitis. Colitis is een vaak voorkomende bijwerking van de checkpoint inhibitors (ICI). Het is niet duidelijk of er sprake is van een causaal verband tussen exacerbatie en gebruik van een ICI. ICI's worden daarom niet bewaakt in CI inflammatoire darmziekten.

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

- In CI Inflammatoire aandoeningen worden oncolytica niet bewaakt op advies van de destijds betrokken deskundige. Reden is dat er geen aanwijzingen zijn dat deze middelen bestaande complicaties verergeren, en gezien de ernst van de indicatie van oncolytica zullen deze middelen niet worden gestaakt.
- Sinds 2019 is er een nieuwe deskundige aangesteld, die geadviseerd heeft om specifiek de ICI wel te bewaken omdat deze middelen t.o.v. andere oncolytica risico geven op colitis.
- Groep omvat Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab en atezolizumab.
- [sept 2019: vraag uitgezet bij de deskundige uit de wetenschappelijke raad van de RCMB; nog geen reactie ontvangen]

### PICO

|                        |                                        |
|------------------------|----------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënten met inflammatoire darmziekte |
| I(ntervention)         | checkpointinhibitor                    |
| C(omparison / Control) | placebo                                |
| O(utcome)              | Verergering van de aandoening          |

### OVERIG- voldoet niet aan PICO

#### Zoekterm PubMed:

- (inflammatory bowel disease) AND (checkpoint inhibitor)
- (nivolumab OR pembrolizumab OR ipilimumab OR atezolizumab OR durvalumab OR avelumab) AND (inflammatory bowel disease)

| Bron                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tison A, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide Multicenter Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Aug 5. doi: 10.1002/art.41068. [Epub ahead of print] | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospectieve cohortstudie, follow-up 8 maanden</li> <li>- patiënten met een bestaande immuunaandoening en een ICI krijgen zijn geincludeerd.</li> <li>- n = 14 patiënten met IBD, waarvan 6 ziekte van Crohn en 8 colitis ulcerosa.</li> <li>- Er zijn 7 patiënten die een immunosuppresivum gebruikten, deze werden gestaakt voor behandeling met ICI.</li> <li>- 7 patiënten ervaaarden een exacerbatie, bij 6 patiënten was deze ernstig. Bij 5 patiënten werd een behandeling met glucocorticoiden, MTX, azathioprine of TNF-alfa-remmer gestart.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen SHB</b></p> |

|                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Het is niet duidelijk of er een associatie is tussen exacerbatie en het stoppen van de eerder gebruikte immunosuppressivum</li> <li>- Het is niet duidelijk of er een causaal verband is tussen exacerbatie en gebruik van ICI.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Johnson DB. et al.<br>Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. JAMA Oncol. 2016;2(2):234-240. | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospectieve studie. Patienten met melanoom waarvoor behandelnd met ipilimumab en bestaande immuunaandoening zijn geïncludeerd.</li> <li>- n= 6 patienten met ziekte van Crohn (n=3) of colitis ulcerosa (n=3).</li> <li>- Drie van de 6 patienten hadden actieve behandeling met mesalamine of mesalamine+hydrocortison voor de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.</li> <li>- 1 patient met colitis ulcerosa ervaarde een exacerbatie waarvoor behandeling met infliximab en dexamethason gestart werd. En 1 patient met ziekte van Crohn ervaarde een ipilimumab-geïnduceerde colitis waarvoor methylprednisolon werd gestart.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>Ipilimumab kan worden overwogen in patiënten met een bestaande immuunziekte onder strikte controle.</p> |

#### OVERIG - Ontkrachtend bewijs

| Bron                                                                                                                                                                                                                                | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frohne CC. Et al.<br>Complete response of metastatic melanoma in a patient with Crohn's disease simultaneously receiving anti-α4β7 and anti-PD1 antibodies. J Immunother Cancer. 2019 Jan 6;7(1):1. doi: 10.1186/s40425-018-0484-x. | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Case-report, man 59 jaar met ziekte van Crohn waarvoor eerst infliximab, azathioprine en mesalazine werd gebruikt. Deze middelen werden vervangen door vedolizumab nadat melanoom was gediagnosticeerd.</li> <li>- 1 jaar en 5 maanden later werd gemetastaseerd melanoom geconstateerd waarna pembrolizumab werd gestart.</li> <li>- De patiënt heeft na starten van pembrolizumab geen exacerbatie van IBD ervaren.</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
| Gielisse EAR et al.<br>Ipilimumab in a patient with known Crohn's disease: To give or not to give? Journal of Crohn's and Colitis. 8; 12; 2014; 1742                                                                                | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Case-report, man 26 jaar met ziekte van Crohn, heeft ileocecaal resectie ondergaan met als gevolg remissie van de aandoening.</li> <li>- Vanwege gemetastaseerd melanoom werd ipilimumab gestart.</li> <li>- Er was geen sprake van actieve ziekte van Crohn voor aanvang ipilimumab.</li> <li>- Na start van ipilimumab is middels endoscopie ontsteking van de mucosa en kleine ulceraties in de hele colon waargenomen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>De patiënt heeft milde ipilimumab-induceerde colitis ontwikkeld. Behandeling met ipilimumab dient niet te worden onthouden aan patienten met IBD.</p> |

## RICHTLIJNEN

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Champiat S. et al.<br/>Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27: 559–574</p> <p>(aangedragen door deskundige CM-CI 30)</p> | <p>p.563</p> <p>In de alinea over patiënten met voorgeschiedenis van autoimmuun ziekten wordt gemeld dat de ervaring met checkpointinhibitoren door patiënten met een voorgeschiedenis van een autoimmuun ziekte beperkt is tot een aantal case-reports. In enkele cases is geen verergering van de onderliggende aandoening gezien, en ook verbetering wordt beschreven.</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## SPC

| Bron                                   | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SPC Opdivo nivolumab (1/8/2019)</p> | <p><b>Rubriek 4.4</b></p> <p>Immuunrelateerde colitis</p> <p>Ernstige diarree of colitis is bij nivolumab als monotherapie of in combinatie met ipilimumab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op diarree en additionele symptomen van colitis, zoals buikpijn en slijm of bloed in de stoelgang. Infecties en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten. In het geval van diarree of colitis graad 4 moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Nivolumab als monotherapie moet worden onderbroken in het geval van diarree of colitis graad 3 en er moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag nivolumab als monotherapie worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Indien ondanks het starten met corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt, moet nivolumab als monotherapie definitief worden gestaakt. Bij graad 3 diarree of colitis waargenomen met nivolumab in combinatie met ipilimumab, moet de behandeling definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. In het geval van diarree of colitis graad 2, moet de behandeling met nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden onderbroken. Persisterende diarree of colitis dienen behandeld te worden met corticosteroïden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag het gebruik van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab worden hervat, indien nodig, na het langzaam afbouwen van corticosteroïden. Indien ondanks het starten met corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab definitief worden gestaakt.</p> |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Keytruda<br>Pembrolizumab<br>(5/8/2019) | <b>Rubriek 4.4</b><br>Immuungerelateerde colitis<br>Colitis is gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van colitis en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Corticosteroïden moeten worden toegediend bij graad 2 voorvallen of hoger (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis (zie rubriek 4.2). Er dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op gastrointestinale perforatie. |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**\*de fabrikanten van** Yervoy ipilimumab, Bavencio (avelumab), Imfinzi (durvalumab) en Tecentriq (atezolizumab) hebben vergelijkbare waarschuwing opgenomen.

|            | Contra-indicatie | Actie | Datum            |
|------------|------------------|-------|------------------|
| Beslissing | Nee              | Nee   | 14 november 2019 |