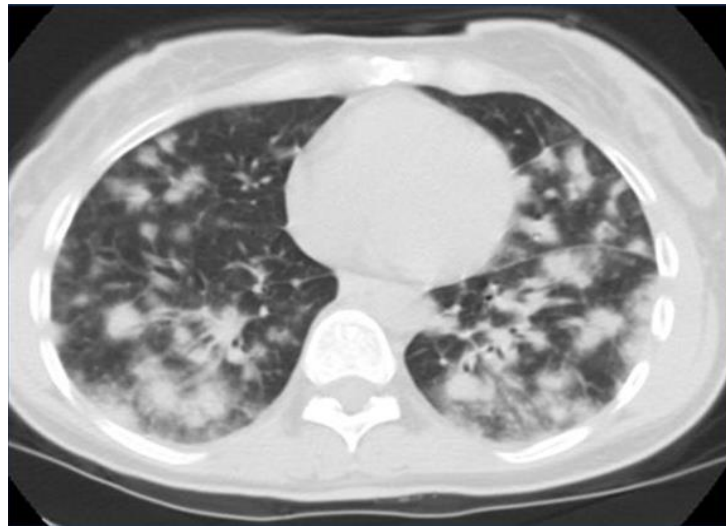


Store Kræftdag

Jesper Palshof Onkolog



Leder af Immuntoxklinikken på Herlev

1. nov 2022

Hvad har immunforsvaret med kræft at gøre?

- Immunforsvaret genkender og nedkæmper hurtigt sygdomsfremkaldende bakterier og virus. Flere ting tyder på, at immunforsvaret også opfatter kræftceller som farlige.

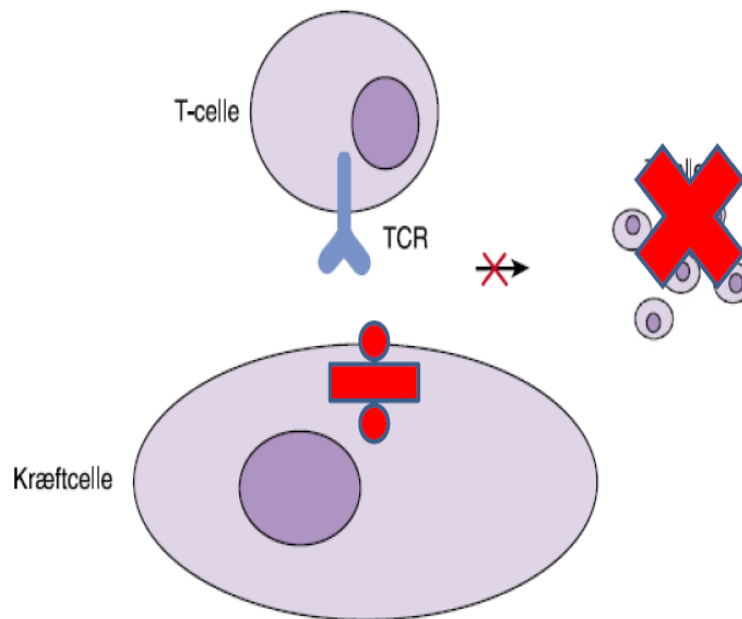
Hvad har immunforsvaret med kræft at gøre?

- Der ses øget tendens til at udvikle kræft hos patienter med immundefekt sygdomme og hos patienter som får langvarig immunsupprimerende behandling (fx organtransplanterede).

Hvad har immunforsvaret med kræft at gøre?

- I og omkring en kræftknude er der ofte en ophobning af bestemte celler fra immunforsvaret, T-celler/lymfocytter, og det hænger ofte sammen med en bedre sygdomsprognose.

KRÆFTCELLER HAR EVNE TIL AT UNDVIGE IMMUNSYSTEMET



Eksempel på undvigemekanismer:

- NEDREGULERING AF MHC: manglende præsentation af tumorantigen for T cellen
- DEFEKT I TAP PROTEINET: manglende transport af MHC- antigen kompleks til overfladen

Immun-checkpoint-hæmmere – marts 2022

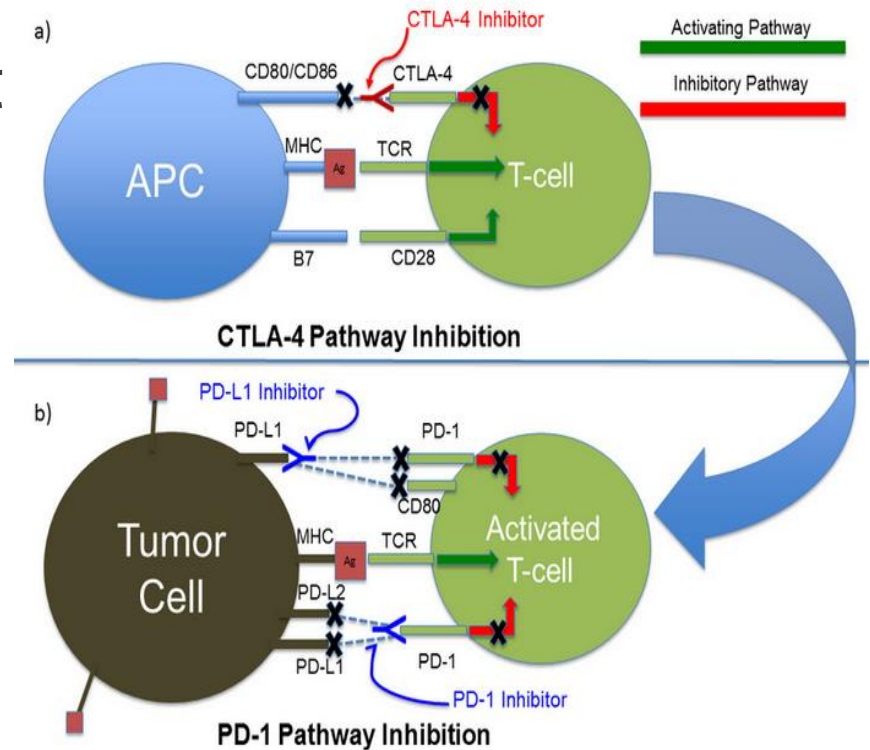
- Anti-CTLA-4
 - **Ipilimumab**
 - Tremelimumab
 - Quavonlimab
- Anti-PD-1
 - **Nivolumab**
 - **Pembrolizumab**
 - Pidilizumab
 - Spartalizumab
 - **Cemiplimab**
 - **Dostarlimab**
 - Retifanlimab
- Anti-LAG-3
 - Relatlimab
- Anti-PD-L1
 - **Durvalumab**
 - **Atezolizumab**
 - **Avelumab**

Bremser bremsen

IMM

• Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

- Anti-CTLA-4 (Ipilimumab)
- Anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



James P. Allison
CTLA-4

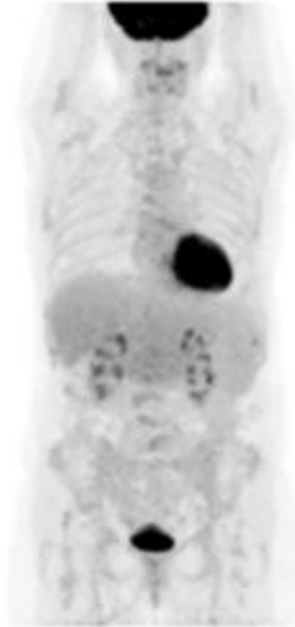


Tasuku Honjo
PD-1

170516



160816

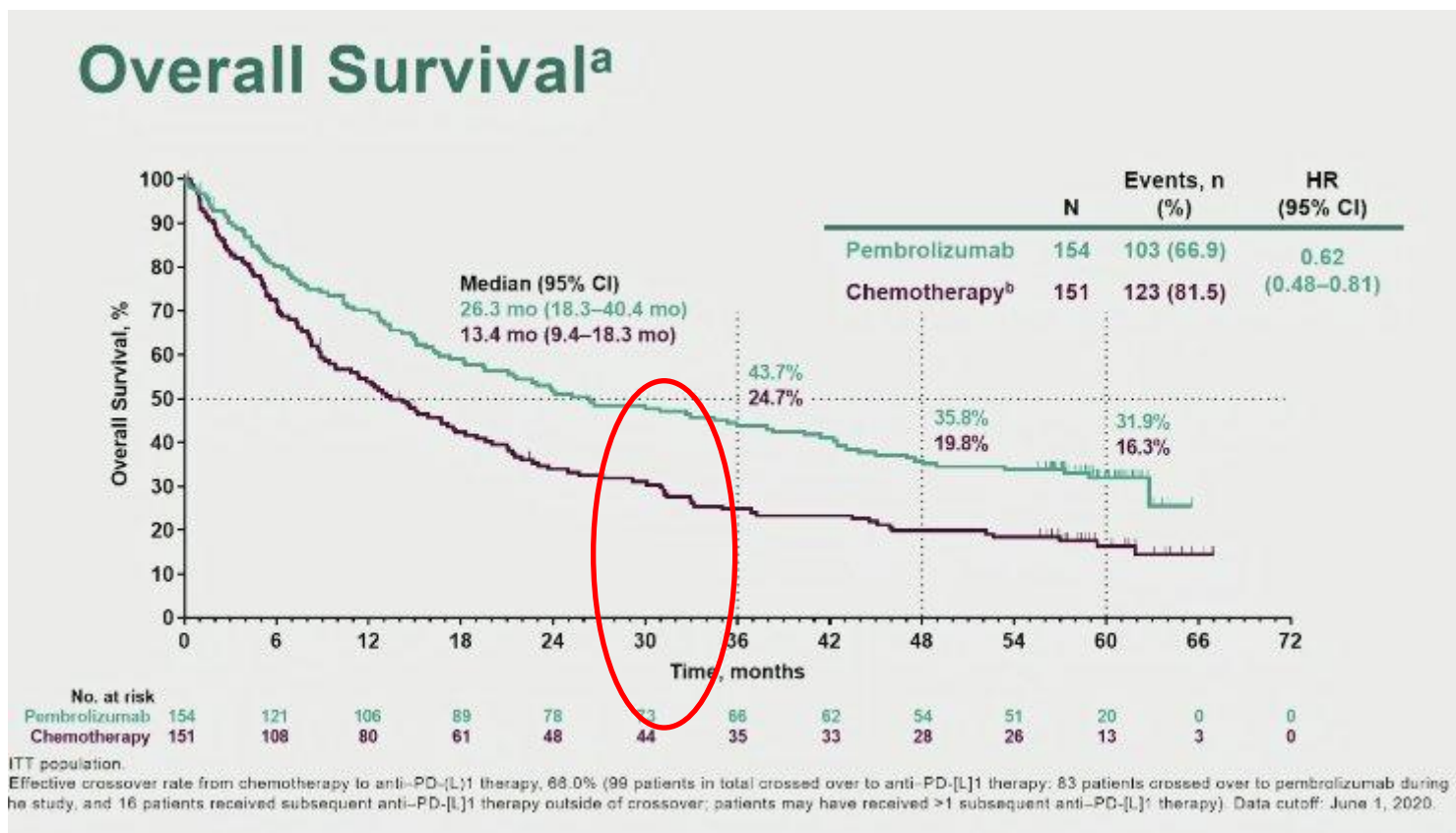


091121



Metastaserende malignt melanom

1 linie NSCLC Keynote 024 5 års overlevelse



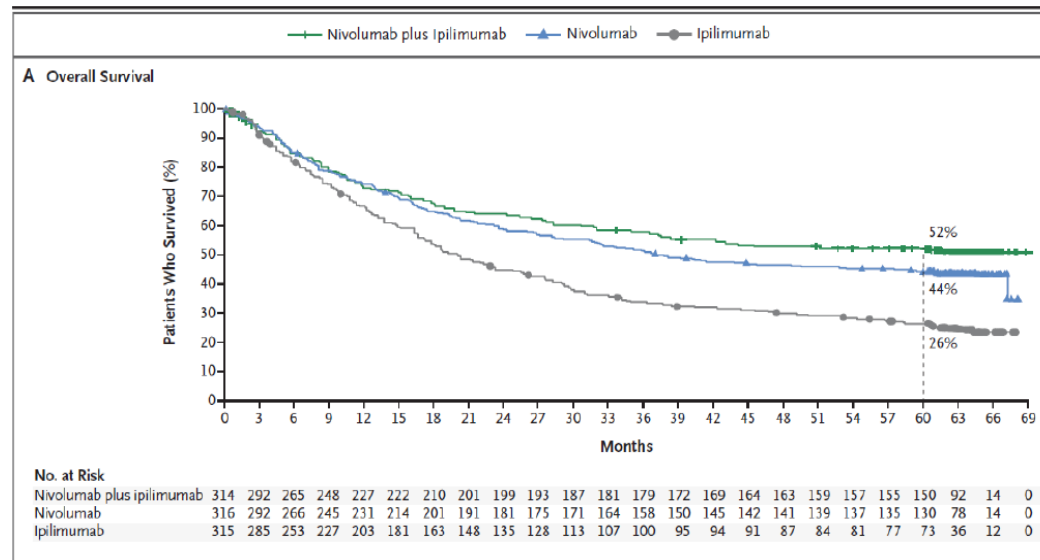
Immunterapi

MODERMÆRKEKRÆFT – dissemineret

JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

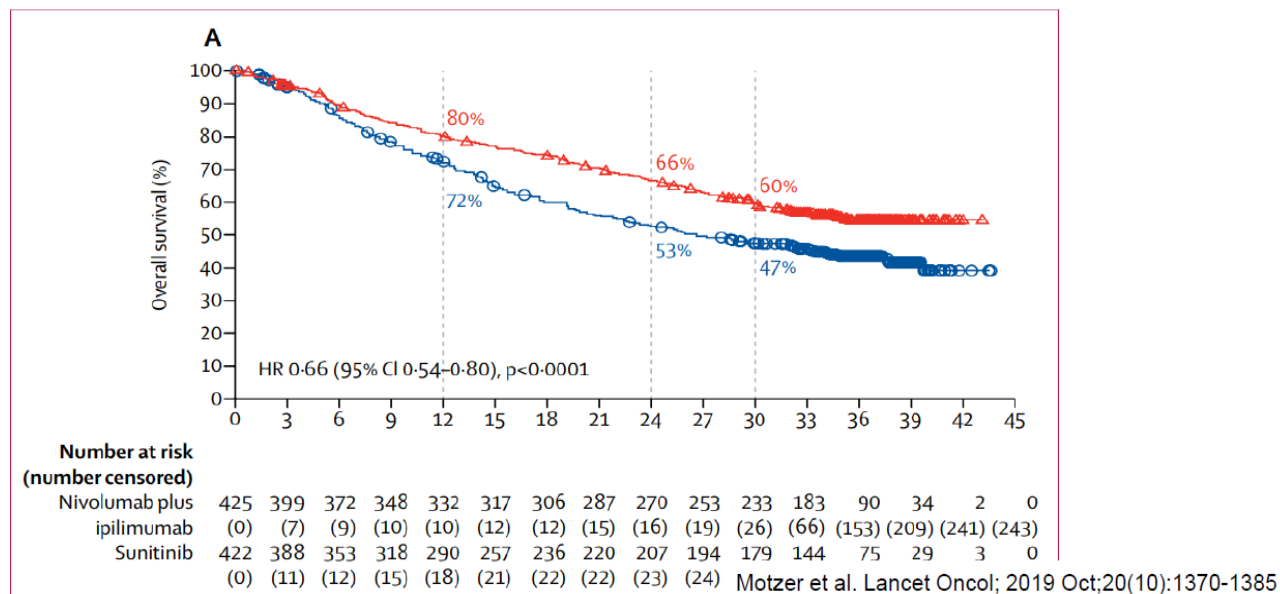


Larkin et al. N Engl J Med 2019;381:1535-46.

Immunterapi

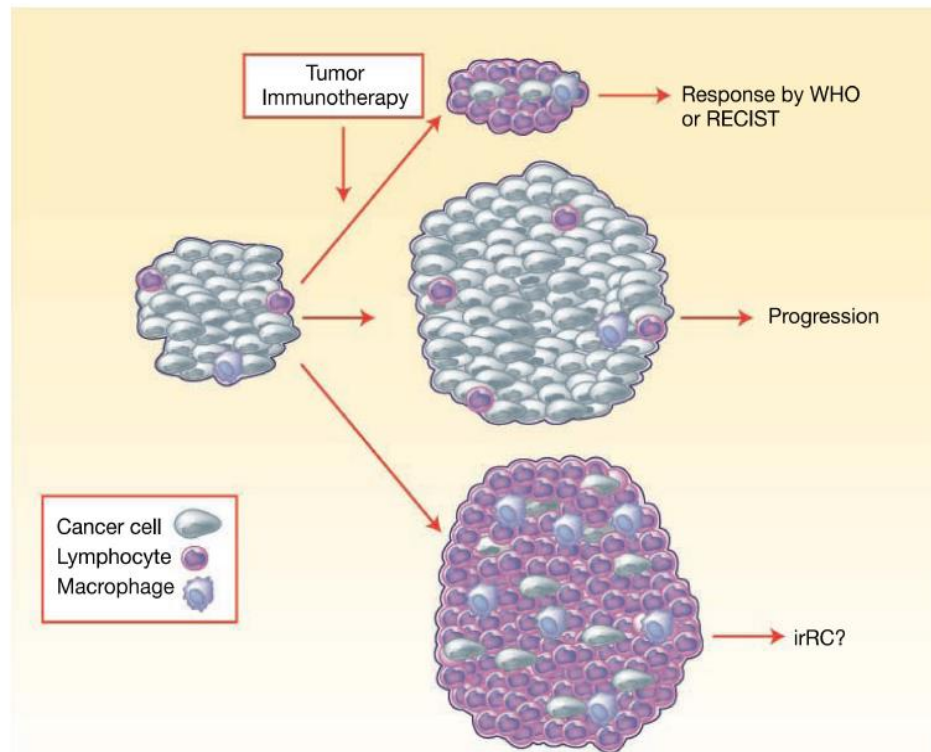
NYREKRÆFT - dissemineret

Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial



Immunterapi

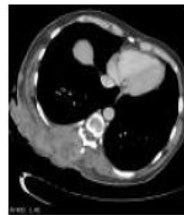
IMMUNE RESPONSE CRITERIA FOR TUMOR IMMUNOTHERAPY?



EVOLUTION OF RESPONSE



Screening

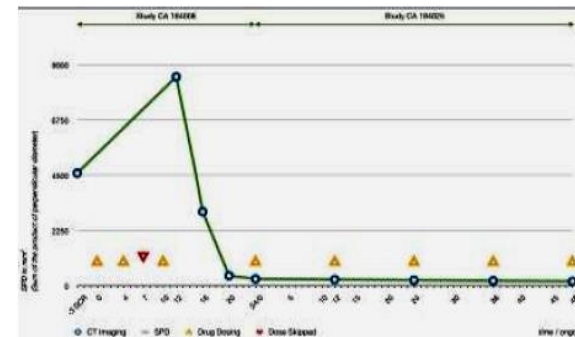
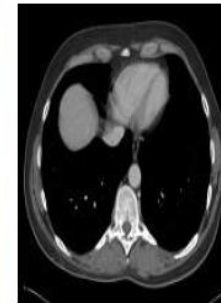


Week 12
Initial increase in
total tumour burden
(mWHO PD)



Week 16
Responding

Week 96
Durable & ongoing response
without signs of IRAEs

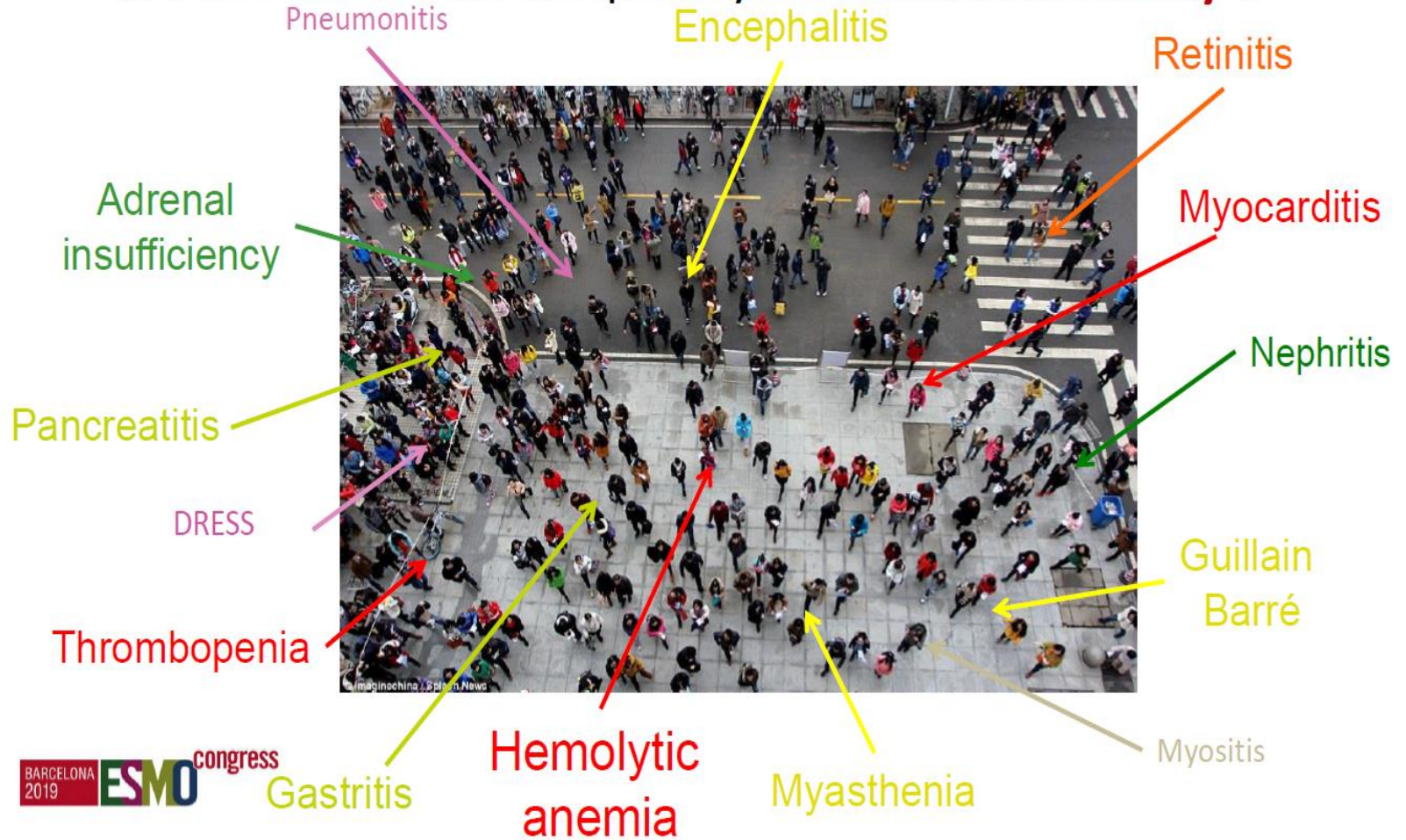


Courtesy of K. Harmankaya, Vienna

IMMUNTERAPI-BIVIRKNINGER



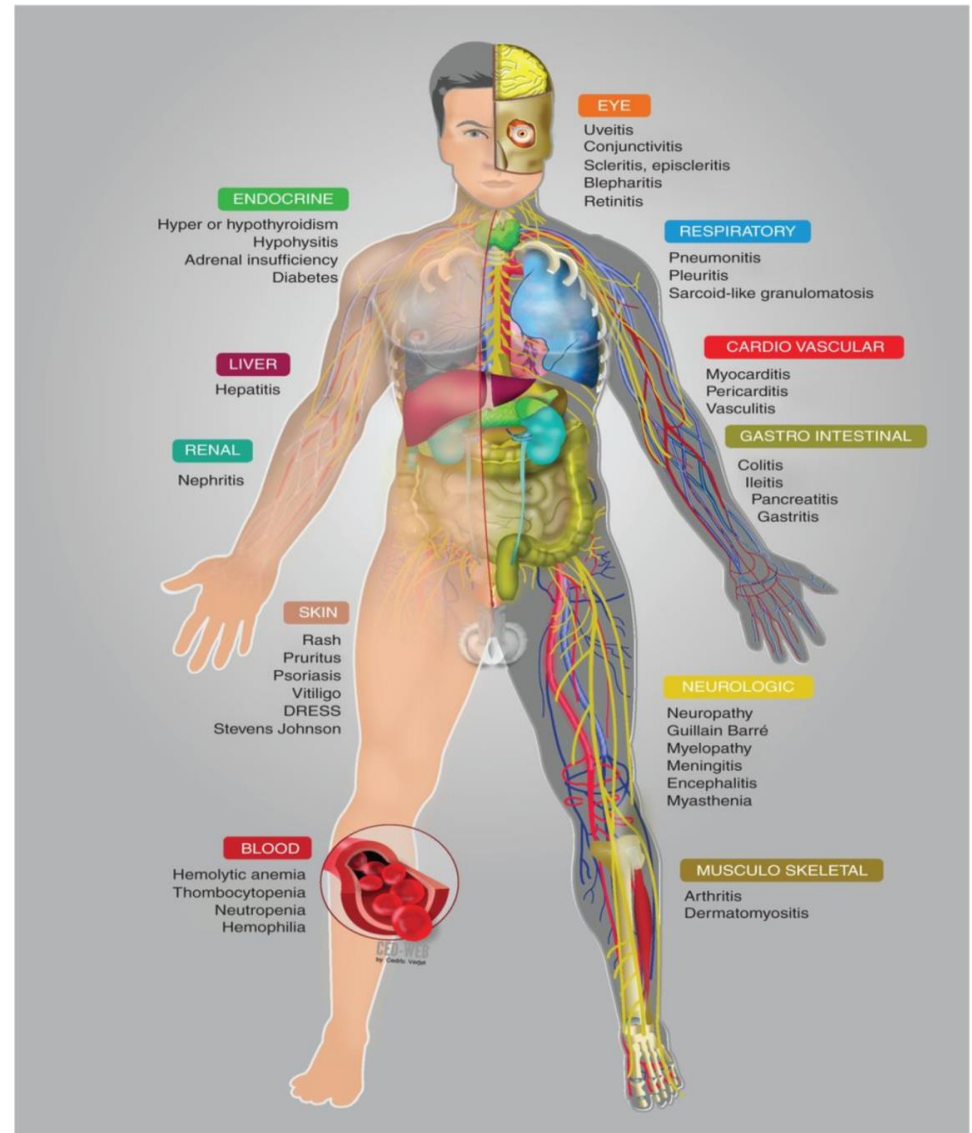
It's not about the frequency...**it's about diversity !**



Immune Related Adverse Events (irAEs)

- **Most feared**
 - **Pneumonitis**
 - **Colitis**
 - **Myocarditis**
 - **Neuro**

- **Most common**
 - Hypothyroidism
 - Hyperthyroidism
 - Fatigue
 - Decreased appetite
 - Asthenia
 - Nausea
 - Diarrhea



Most Common irAEs With Immunotherapy

Endocrine

- Hypothyroidism
- Hyperthyroidism



Gastrointestinal

- Nausea
- Diarrhea
- Decreased appetite



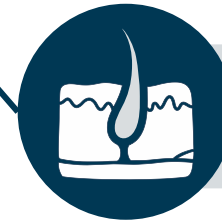
Muscular

- Fatigue
- Asthenia



Skin

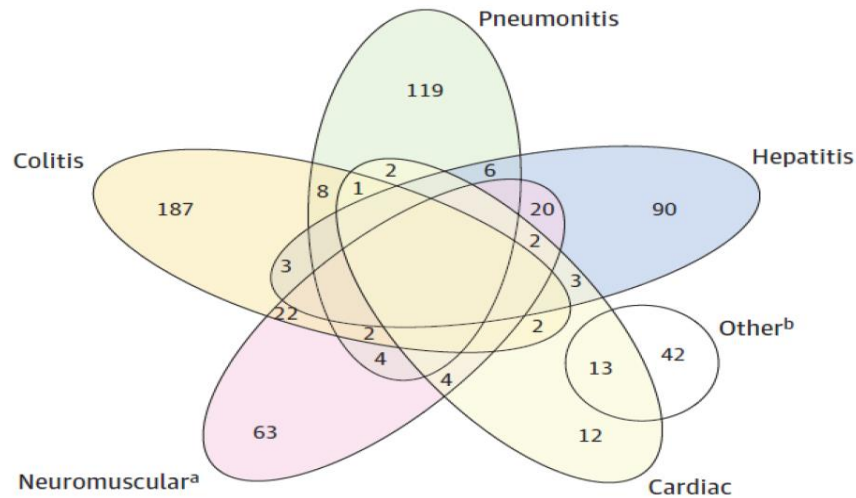
- Rash
- Dermatitis



Overlap of co-occurring fatal irAEs

Detect

Overlap of co-occurring fatal irAEs including colitis, pneumonitis, hepatitis, cardiac, and neuromuscular.



Karakteristika ved irAEs

- **Simultaneous and heterochronous**

- Several kinds of irAEs can occur in the same patient at the same time or can emerge one after another at different intervals

- **Can be transient to severe and life threatening**

- **Persistent**

- They can occur even after cessation of treatment with ICIs (even years after)

- **Possible association between irAEs and clinical benefit of the treatment – er nu konfirmeret i flere studier**

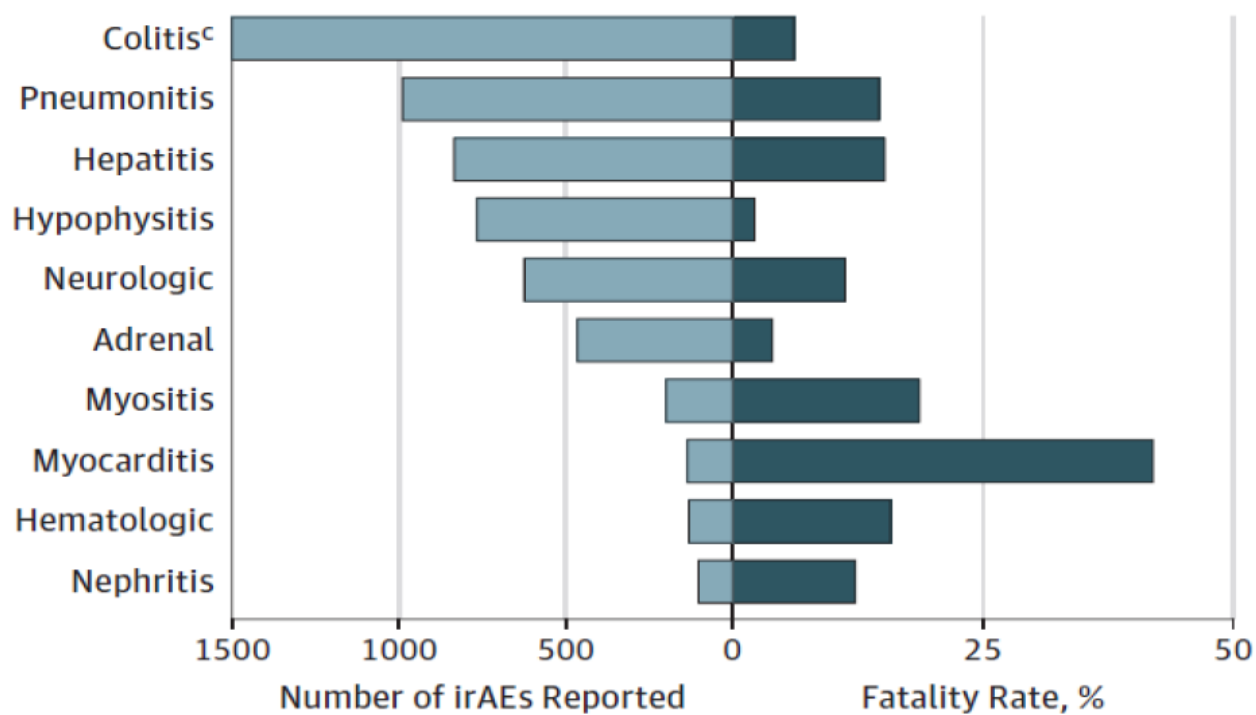
Hyppighed af irAEs (mono vs combo)

	All-Grade imAEs	Grade 3/4 imAEs
CTLA-4 inhibition	60% to 85%	10% to 27%
PD-1/PD-L1 inhibition	58% to 85%	7% to 20%
Combination CTLA-4/PD-1 inhibition	95%	55%

Combination therapy with CTLA-4/PD-1 inhibitors
confers the greatest risk

From screening 31 059 individual ICI-related cases

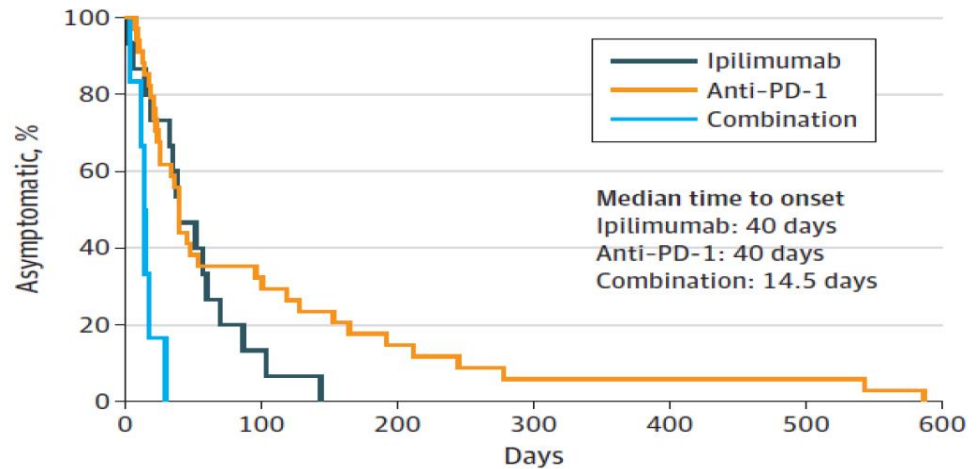
Number of cases and fatality rate
for each class of toxic effect



Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects - by ICI Regimen

Detect

Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects
by ICI Regimen



No. at risk	0	100	200	300	400	500	600
Ipilimumab	15	2	0	0	0	0	0
Anti-PD-1	34	11	5	2	2	2	0
Combination	6	0	0	0	0	0	0

Type and rate of fatal toxicities

Table 2. Incidence and Types of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Fatalities From Systematic Review and Meta-analysis

Variable	Anti-CTLA-4 (n = 5368)	Anti-PD-1 (n = 9136)	Anti-PD-L1 (n = 3164)	Anti-PD-1/PD-L1 Plus CTLA-4 (n = 1549)
Deaths, No. (%)	58 (1.08)	33 (0.36)	12 (0.38)	19 (1.23)
Type of fatal toxic effect				
Colitis	23 (40)	2 (6)	0	2 (11)
Pneumonitis	3 (5)	14 (42)	5 (42)	4 (21)
Hepatitis	5 (9)	0	1 (8)	2 (11)
Cardiac	9 (16)	4 (12)	3 (25)	4 (21)
Neurologic	1 (2)	1 (3)	0	3 (16)
Nephritis	1 (2)	0	0	1 (5)
Hematologic	2 (4)	2 (6)	0	2 (11)
Infectious	8 (14)	5 (15)	2 (18)	3 (16)
Hemorrhagic/thrombotic	2 (4)	1 (3)	0	1 (5)
Electrolyte imbalance	1 (2)	2 (6)	0	0
Multiorgan failure	3 (5)	0	0	0
Other	1 (2)	2 (6)	1 (8)	0

Original Investigation

ONLINE FIRST | FREE

September 13, 2018

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors

A Systematic Review and Meta-analysis

Daniel Y. Wang, MD¹; Joe-Elie Salem, MD^{1,2,3}; Justine V. Cohen, MD⁴; et al
[Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Oncol. Published online September 13, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923

Hyppighed Nyrekræft – Checkmate 214

Secondary endpoint

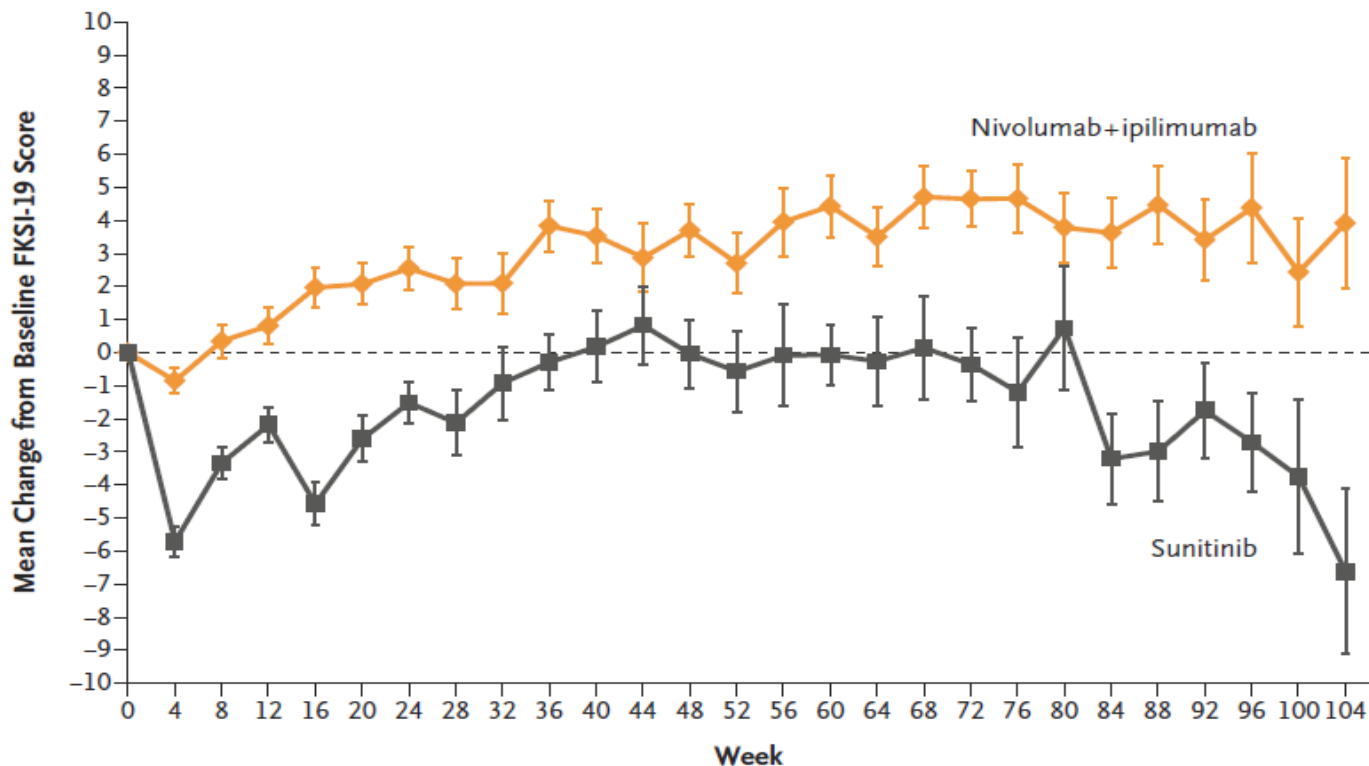
Treatment-related adverse events: All treated patients

Event, %	NIVO + IPI N = 547		SUN N = 535	
	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5 ^a
Treatment-related adverse events in $\geq 25\%$ of patients	93	46	97	63
Fatigue	37	4	49	9
Pruritus	28	<1	9	0
Diarrhea	27	4	52	5
Nausea	20	2	38	1
Hypothyroidism	16	<1	25	<1
Decreased appetite	14	1	25	1
Dysgeusia	6	0	33	<1
Stomatitis	4	0	28	3
Hypertension	2	<1	40	16
Mucosal inflammation	2	0	28	3
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1	0	43	9
Treatment-related AEs leading to discontinuation, %	22	15	12	7
Treatment-related deaths	n = 7 ^b		n = 4 ^c	

^aTwo patients had grade 5 cardiac arrest. ^bPneumonitis, immune mediated bronchitis, lower GI hemorrhage, hemophagocytic syndrome, sudden death, liver toxicity, lung infection. ^cCardiac arrest (n = 2), heart failure, multiple organ failure

Checkmate-214

Livskvalitet for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe

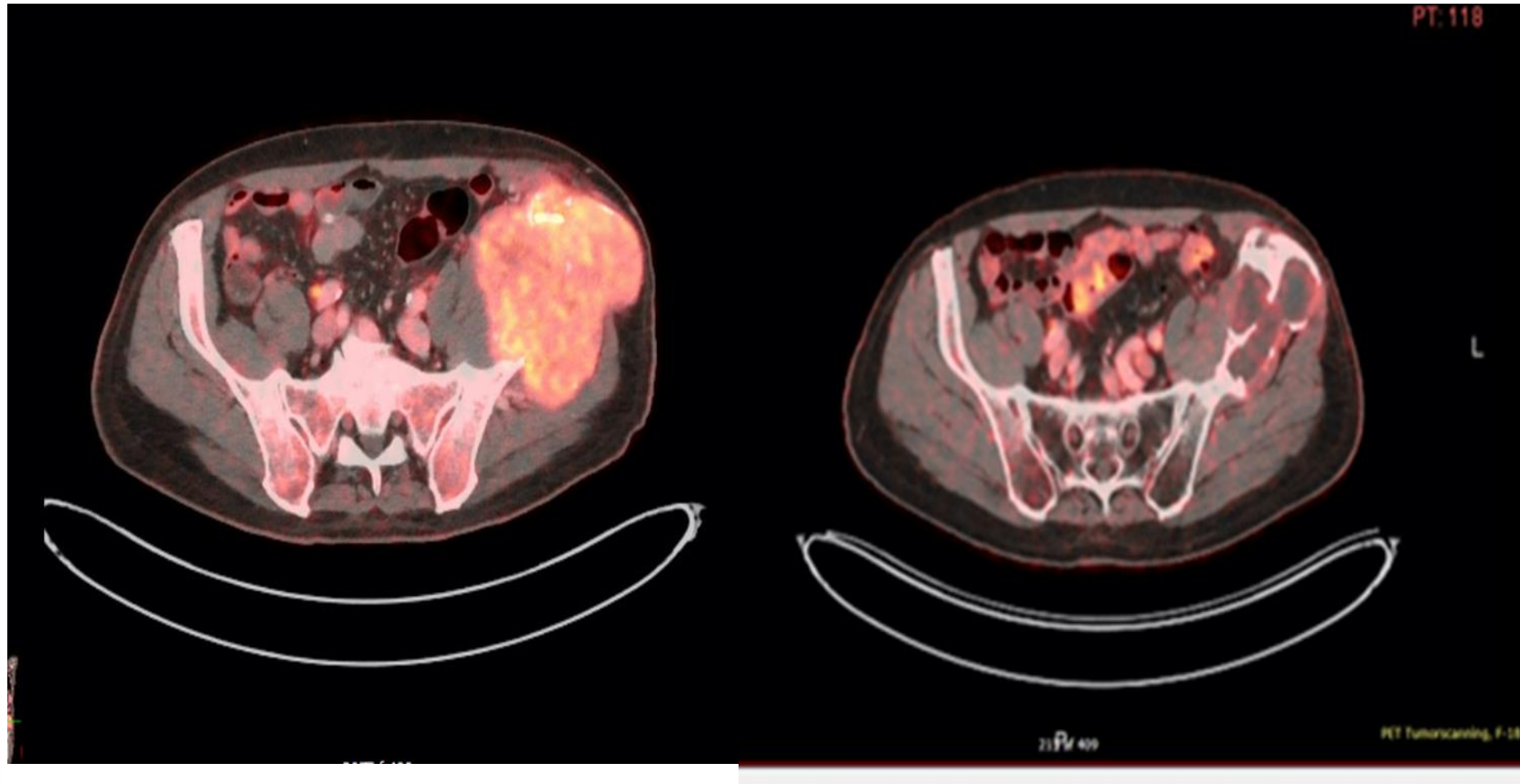


No. at Risk

Nivolumab+ipilimumab	425	347	281	239	212	180	166	152	143	139	125	108	76	44
Sunitinib	422	371	284	221	184	147	127	113	104	93	80	64	43	26

Evaluation with FDG PET-CT scan

- Before ipi + nivo
- After 18 treatments + RT



Permission from patient

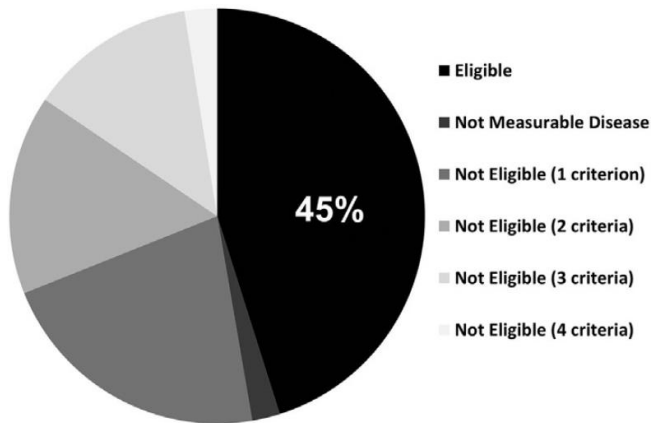
What is the proportion of patients enrolled in phase 3 immunotherapy studies, with melanoma, represented in the Real-World?

- A. 35%
- B. 45%
- C. 55%
- D. 65%
- E. 75%

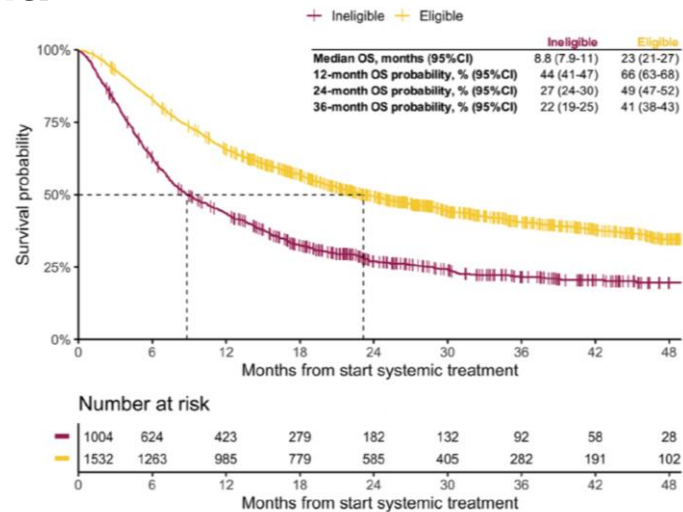
Slide: Marco Donia, Onkolog Herlev

Under halvdelen

Melanoma



45% eligible to clinical trial=Trial-like or eligible
55% not eligible=Trial-excluded or ineligible



Van Zejl et al., Int J Cancer 2020

Donia et al., Eur J Cancer 2017

Repræsentative data?

Other Cancer Types

Thoracic Cancer

Thoracic Cancer ISSN 1759-7706

ORIGINAL ARTICLE

Generalization and representativeness of phase III immune checkpoint blockade trials in non-small cell lung cancer

Shin Hye Yoo¹, Bhumsuk Keam^{1,2}, Miso Kim¹, Tae Min Kim^{1,2}, Dong-Wan Kim^{1,2} & Dae Seog Heo^{1,2}

¹ Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea
² Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea

Original Article

Clinical Trial Enrollment in Patients with Colorectal Cancer

Halfdan Sorbye, MD, PhD¹; Per Pfeiffer, MD, PhD²; Nina Cavalli-Björkman, MD³; Camilla Qvortrup, MD²; Mari H. Holsen, AONC⁴; Tore Wentzel-Larsen, PhD⁵; and Bengt Glimelius, MD, PhD^{3,5}

Survival in Routine Practice Differs From Clinical Trials—Analyses From the German Clinical RCC Registry

Norbert Marschner,¹ Michael Staehler,² Lothar Müller,³ Arnd Nuss, Johanna Harde,⁵ Michaela Koska,⁵ Martina Jänicke,⁵ Peter J. Goebell,⁶ Registry Group

32-70% of patients with solid tumors do not meet enrolment criteria for most clinical trials

ORIGINAL RESEARCH | VOLUME 151, P115-125, JULY 01, 2021

Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immuno-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials

Chun L. Gan • Igor Stukalin¹ • Daniel E. Meyers¹ • Shaan Dudani • Heidi A.I. Grosjean • Samantha Dolter • Benjamin W. Ewanchuk • Siddhartha Goutam • Michael Sander • Connor Wells • Aliyah Pabani • Tina Cheng • Jose Monzon • Don Morris • Naveen S. Basappa • Sumanta K. Pal • Lori A. Wood • Frede Donskov • Toni K. Choueiri • Daniel Y.C. Heng

Open Access • Published: May 08, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.004>

Data fra immunterapistudier

Clinical Trials vs Real World



Clinical Trials populations rarely match real-world patients

Forventninger



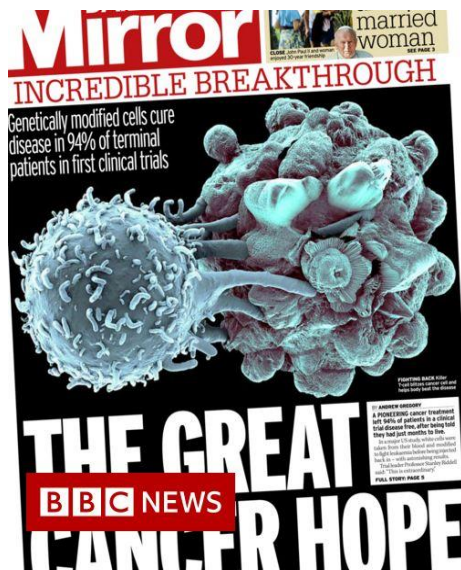
Skin cancer drug 'cures' man given months to live: Doctors hail results of 'astonishing' medical trial that could give hope to millions



Lifestyle • Health & Families • Health News

Skin cancer drug pembrolizumab hailed as 'miraculous' new treatment

'Promising treatment' revealed to boost survival rates of melanoma from one in ten to nearly three in four
 John von Klobowitz | Tuesday 3 June 2014 | 19 comments



Slide: Marco Donia, Onkolog Herlev

CPI treatment of patients with preexisting autoimmune diseases

- Patients with autoimmune conditions are largely excluded from immunotherapy clinical trials.
- Retrospective reviews and case reports provide support that ***checkpoint inhibitor therapy can be effective and tolerable in patients with preexisting autoimmune conditions.***
- Caregivers should carefully weigh the risks and benefits of checkpoint inhibitor therapy in this population.
- Risk of exacerbation of autoimmune disease normally mild. Increased risk of other irAEs. Same response rate.

Immune check point inhibitors in patients with organ dysfunctions

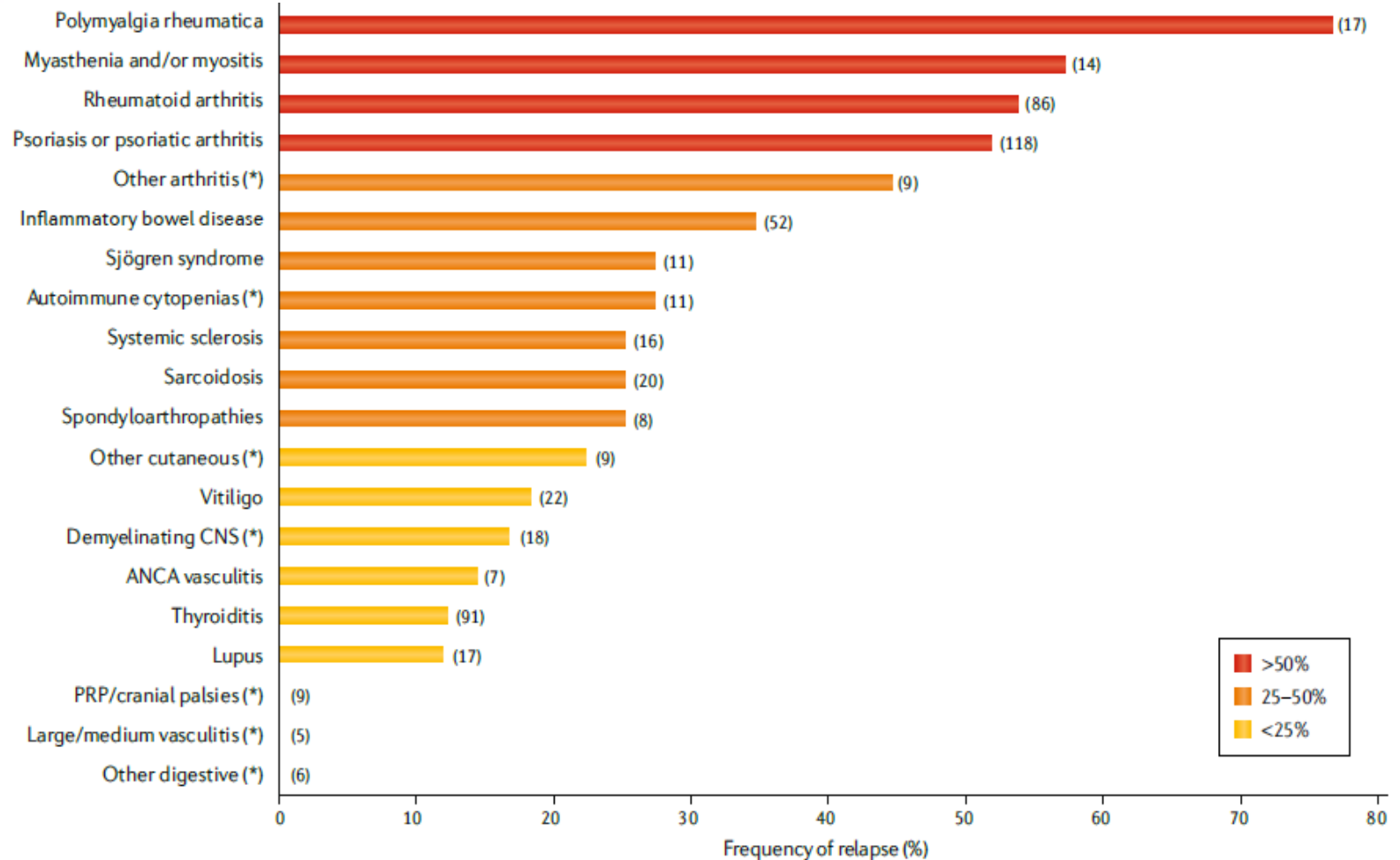
Patients with renal, hepatic, or cardiac dysfunction are largely excluded from clinical trials

Immune checkpoint inhibitors and other monoclonal antibodies are metabolized to peptides and amino acids by circulating phagocytic cells.

Thus, renal or hepatic dysfunction would be expected to have minimal impact on drug levels, metabolism, or clearance.

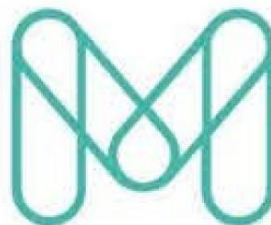
No excess incidence or unique pattern of organ-specific irAEs

Rate of reactivation/flare of pre-existing autoimmune diseases after immune checkpoint



National behandlingsvejledning

VURDERING AF TOKSICITET FRA
IMMUN-CHECKPOINT-HÆMMERE



MyMedCards

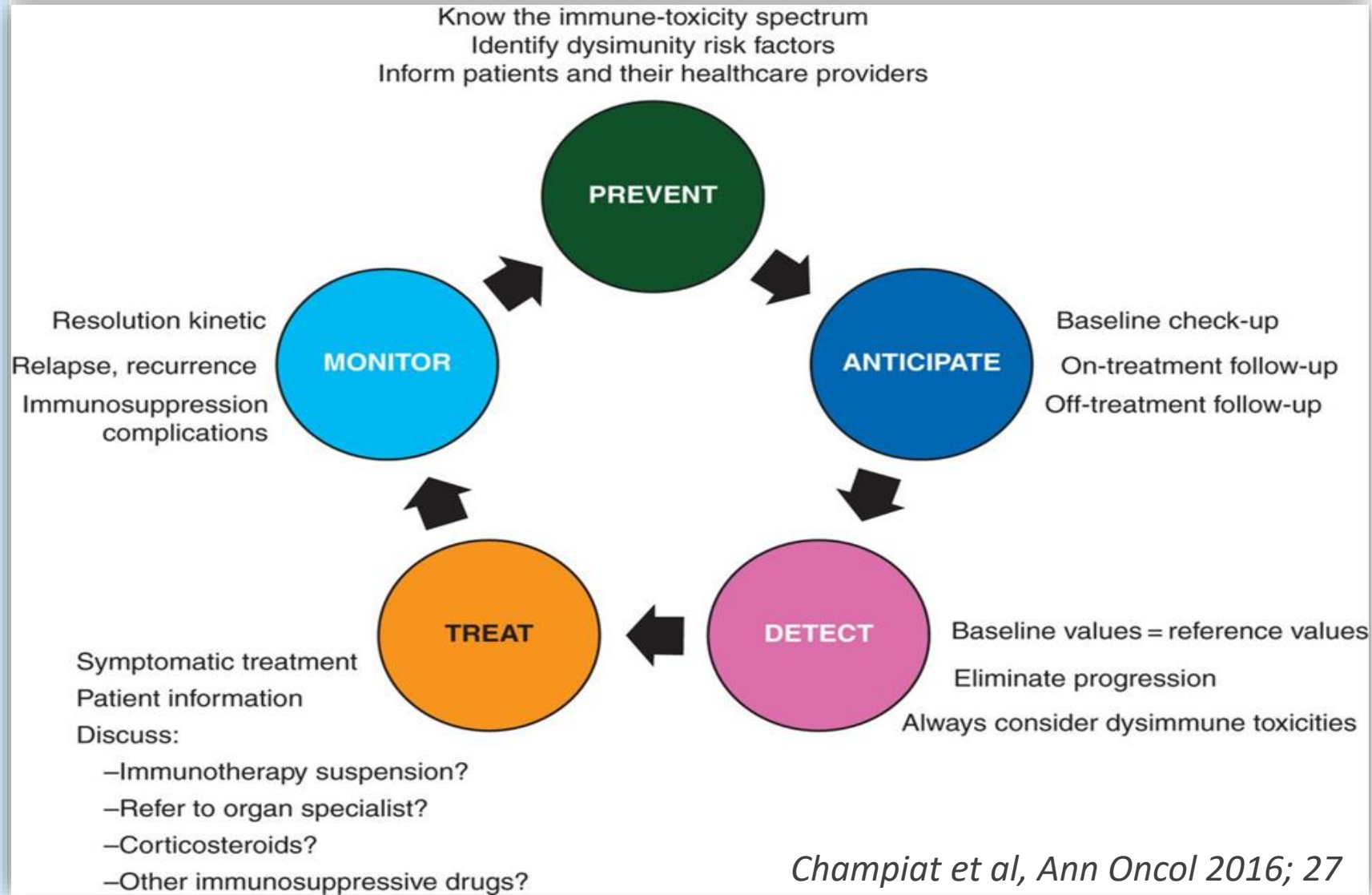
BEHANDLING AF irAEs

- Pausér eller **stop** immunterapien
- **Steroid-behandling**
 - Topical eller systemisk
 - Lav, moderate eller høje doser
- Anden immunosuppressiv terapi
 - Infliximab
 - Mycophenolatmofetil
 - andre
- Multidisciplinært
 - Alle specialer skal vide, hvordan man håndterer irAEs

Behandling

- Dosisreduktioner er ikke effektive til at håndtere bivirkninger
- Pausér behandling indtil bivirkninger er aftaget (grad 2 eller mere)
- Forklar patienten hvad der sker når du pauserer behandling
 - Immunsystemet er stadig aktivt
 - Respons på behandling ses også hos patienter der kun har fået få serier
 - - og responset kan være langvarigt

Forebyggelse og behandling af irAEs

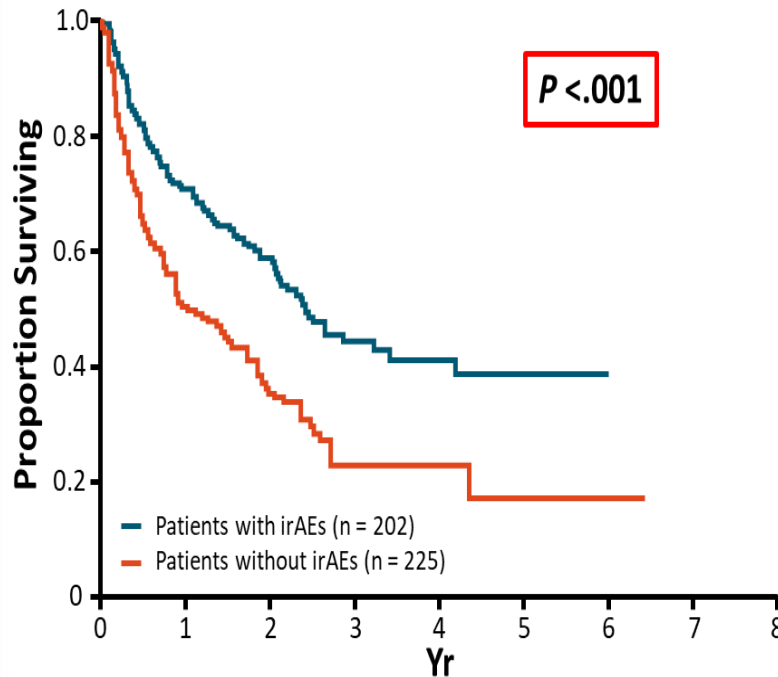


MONITORERING OG FOLLOW-UP

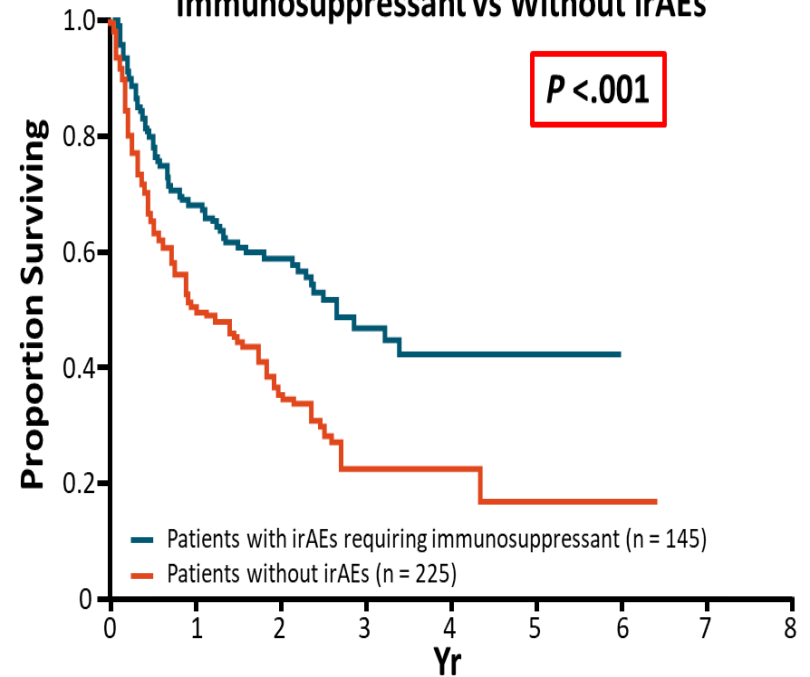
- De fleste irAEs er potentielt reversible
- Resolutions kinetik
 - Hurtig bedring
 - GI, renale, hepatiske
 - Langsom bedring
 - Hud, endokrin toksicitet
- Endokrin toksicitet
 - Ofte nødvendigt med langvarig og ofte livslang substitution

irAE, steroids and survival

OS in Patients With vs Without irAEs



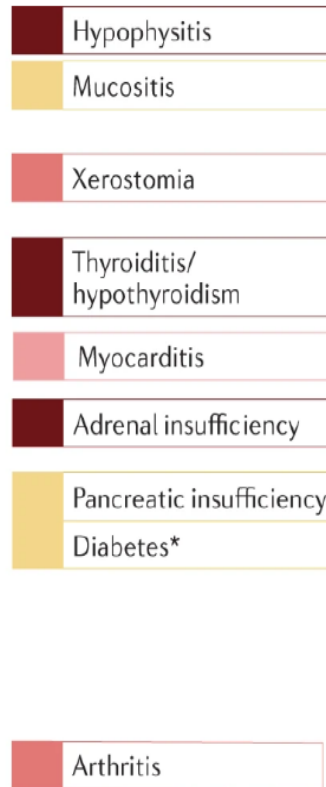
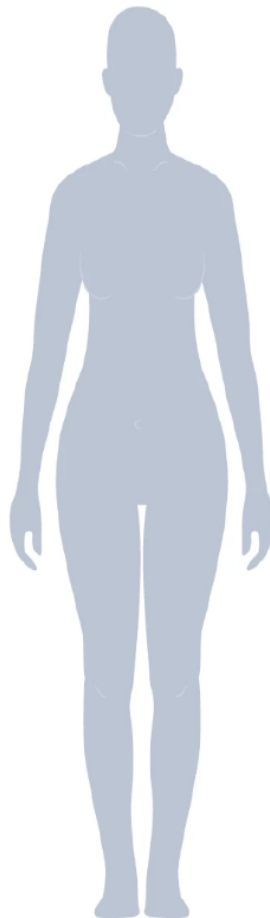
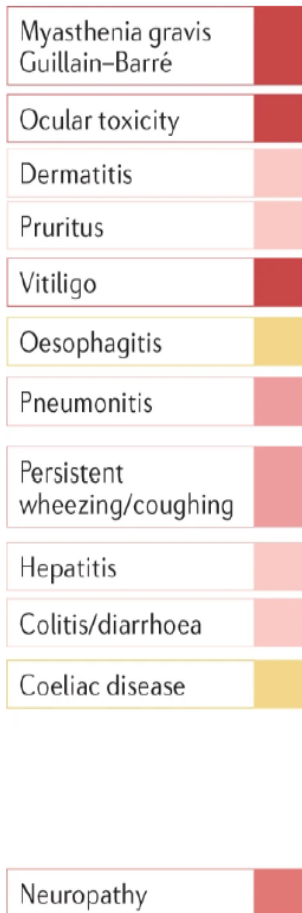
OS in Patients With irAEs Requiring Immunosuppressant vs Without irAEs



- Based on **retrospective** data, patients who experience irAEs (regardless of needing treatment) may have better outcomes compared to patients who do not experience irAEs

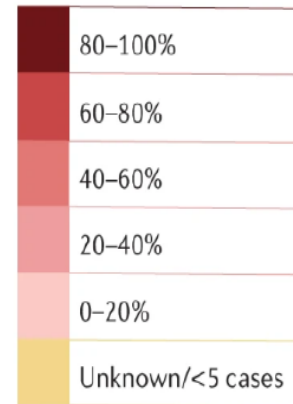
Kronisk

Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity



Percentages of acute toxicities that become chronic (defined as those that persist for at least 12 weeks following ICI discontinuation)

Possible incidence of development into subacute/chronic toxicity

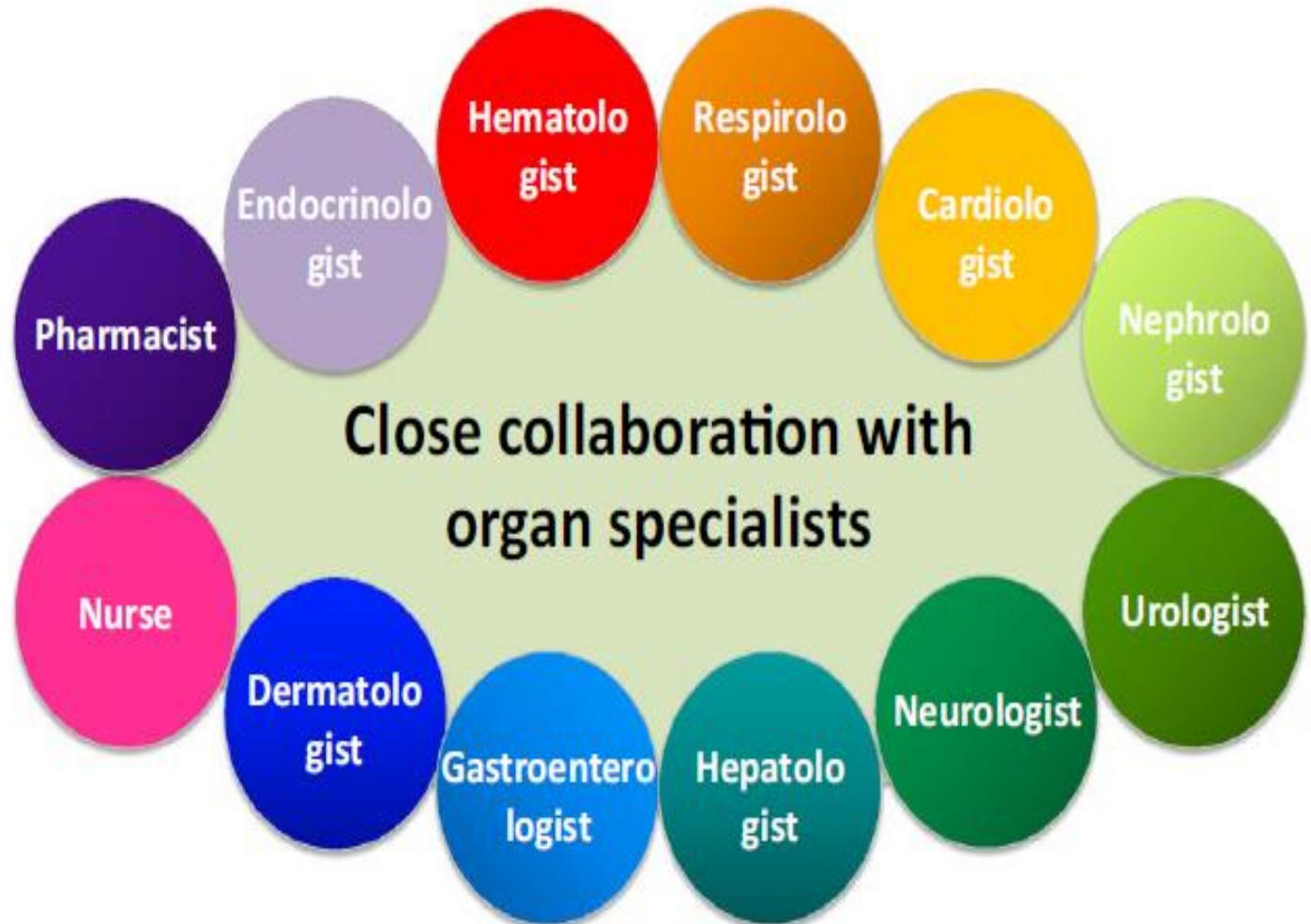


*<5 cases in our series but reportedly high rates of chronicity in other series

SAMARBEJDE



Håndtering af irAEs – multidisiplinær opgave



Etablering af Immun-tox klinikken Herlev Hospital

Aug 2018

Aug 2018-Maj 2019

Maj 2019-Juni 2020

Overlæge Vibeke Parner tager initiativ til fælles møde omkring håndtering af patienter med ir-AEs både under indlæggelse samt efter udskrivelse - etablering af center for håndtering og forskning indenfor irAEs

1. Tværfaglige møder med de forskellige specialer
2. Samtaler om udarbejdelse af flowcharts og smartsets for håndtering af irAEs under indlæggelse
3. Møder i afdelingen med ledelsen samt de forskellige teams omkring etablering af klinik til håndtering af irAEs efter udskrivelse



Overlæge Jakob Seidelin
Afd.læge Jacob Bjerrum
Ir-colit



Overlæge Ane Søgaard Teisner
Afd.læge Poul Stenbøg
Ir-hepatit



Overlæge Bo Broberg og Ditte Hansen
Ir-nefrit



Professorer Kasper Iversen og Finn Gustafsen
Ir-myocardit
I dagligdag: Søren Fanø



Professor Jens Ulrik Stæhr Jensen
Ir-pneumonit



Overlæge Claus Feltoft
Ir-endokrinopati

Ir-reuma + ir-hud på GEH



Overlæge Christian Stenør
Ir-neuro – status artikel

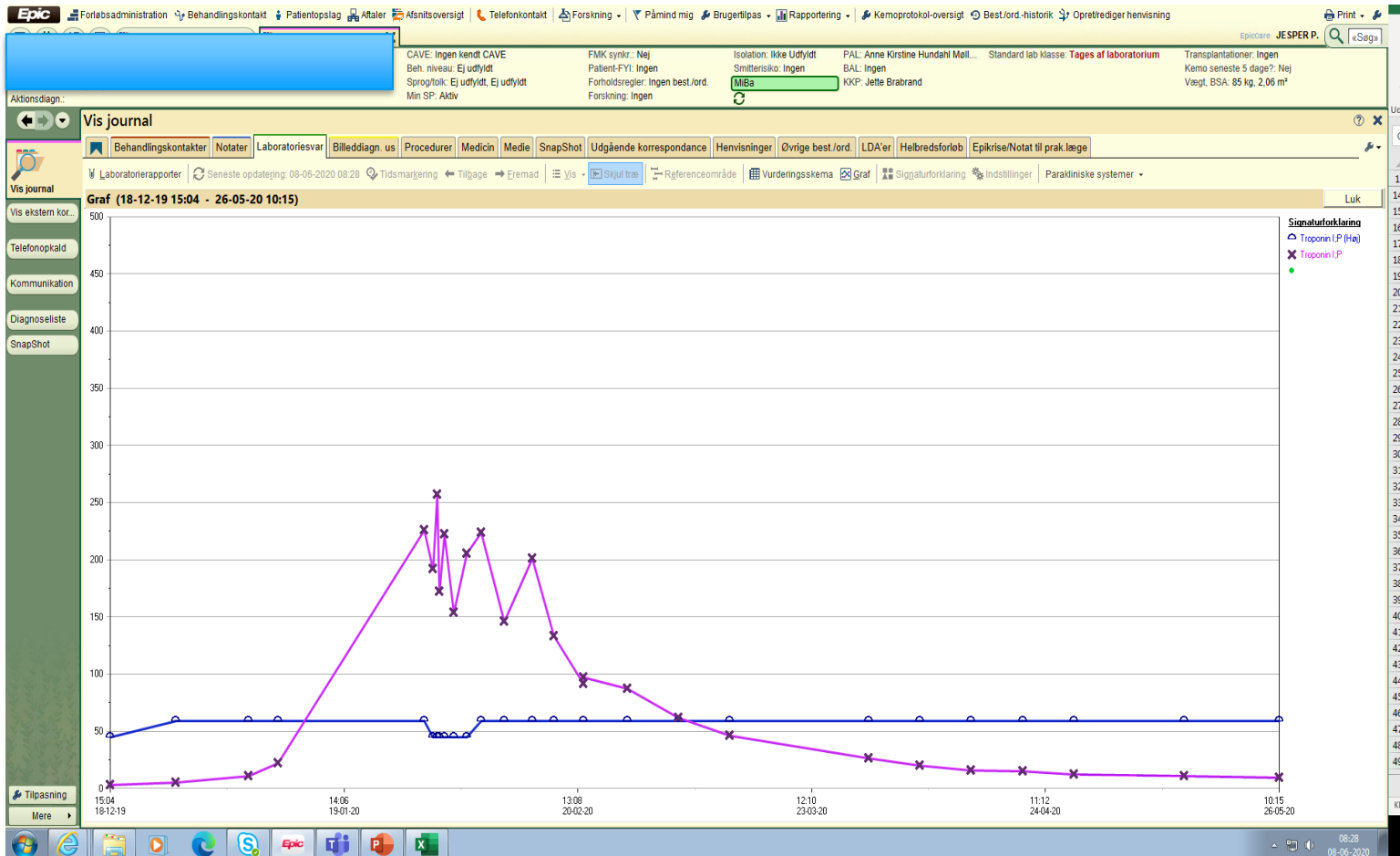
Immunmedieret nefritis ved behandling med Check Point Inhibitorer

	Håndtering	BLOD og urin prøver	BILLEDDIAGNOSTIK	TILSYN/KONFERENCE	ANDET
<i>Kreatinin stigning grad 3</i>	<p>Ophør checkpoint inhibitor. Indlæg pt. Opstart methylprednisolon 80 mg iv x 1 dgl, alternativt 1-2 mg/kg/dag</p> <p>Opstart kalk+D-vit 1 x 2 samt tbl pantoloc 40 mg x 1</p>	<p>Blodprøver dagligt - se boks.</p> <p>Ved indl suppl med: hæmolyseprøver, levertal samt biologiske forprøver</p> <p>Urinstix, urin albumin/kreatinin ratio (spoturin), evt urindyrkning</p>	<p>Overvej</p> <p>1) UL nyrer og urinveje mhp. nyrestørrelse parenkym og afløbsforhold.</p> <p>2) Renografi (nyrescintigrafi ved kreatinin >250) Laves som forberedelse til nyrebiopsi.</p>	<p>Konferér og bestil tilsyn ved nefrolog mhp. videre udredning, behandling og evt nyrebiopsi. Nefrolog bestiller nyrebiopsi.</p> <p>OBS: ACE-inhibitor/ AT2-antagonister. Stop NSAID. Evt pauser antihypertensiva og diuretika ved hypotension/dehydratio.</p>	<p>Ved bedring: skift til peroral prednisolon.</p> <p>Ved manglende bedring kan øgning til methylprednisolon 3-4 mg/kg og/eller tbl. Mycophenolatmofetil 1000 mg x 2 dgl overvejes. (altid efter konference med nefrolog)</p>
<i>Kreatinin stigning grad 4</i>	Som ved CTC-grad 3	Som ved CTC-grad 3	Som ved CTC-grad 3	Som ved CTC 3	Som ved CTC-grad 3
	Udtrapning med 12,5 mg hver 7. dag indtil 12,5 mg.	Blodprøver x 1-2 per uge initialt og herefter			Kan følges parallelt i nefrologisk ambulatorium til prednisolon

Kreatinin

Grad 1	Numerisk stigning i kreatinin > 26 µmol/L eller > ULN - 1,5 x ULN	
Grad 2	> x1,5-3,0 fra baseline > x1,5-3,0 ULN	Kontrollér nyretal hver 2.-3. dag
Grad 3	> x3,0 fra baseline > x3,0-6,0 ULN	Kontrollér nyretal dagligt
Grad 4	> x6,0 ULN	Dialysebehov?

Erfaringer med måling af Troponin I => hyppig kontakt til kardiologer



Data have been reported at our Hospital

IrColitis forløb

Patient debuterer med diarre

Der tages immunpakke + f-calprotection, f-clostridium,
tarmpatogene

Opstart solu-medrul eller prednisolon

Evt Gastromedicinsk tilsyn

Evt endoskopi og biopsi

Evt Infliximab

Henvises til Immuntoxklinikken

Udskrivelse to do liste

Henvis til Immuntoxklinikken (sygeplejerske/læge)

Bestil bl.pr til dagen før (lokalt) (sygeplejerske/læge)

Lav nedtrapningsplan (læge)

Ordiner Unikalk med d-vitamin og Pantropazol (læge)

Udlever HEL pakke prednisolon 25 mg (sygeplejerske)

Udlever 10 styks prednisolon 5 mg (sygeplejerske)

Udlever patientinformation (sygeplejerske/læge)

Etablering af Immun-tox klinikken Herlev Hospital

Tabel Standard Prednisolon Aftrapning efter i.v. solu-medrol

Trin	Prednisolon dosis	Antal dage	
1	200 mg	3	
2	150 mg	3	Svarende til 125 mg solu-medrol
3	125 mg	3	
4	100 mg	3	Svarende til 80 mg solu-medrol
5	87,5 mg	3	
6	75 mg	3	
7	62,5 mg	3	
8	50 mg	3	Svarende til 40 mg solu-medrol
9	37,5 mg	5	
10	25 mg	5	
11	12,5 mg	5	
12	5 mg	5	

Overvej, efter 3 dages solu-medrol og hvis bivirkninger er faldet til \leq grad1, overgang til tbl prednisolon svt det relevante dosistrin.

Patienter, der får Infliximab, og rigtig godt respons på dette målt i bivirkninger faldet til \leq grad1. Nedtrapning som ovenstående, men man starter nedtrapning fra trin 8 (= 50 mg).

Ovenstående aftrapningstabel er vejledende og vil være relevant at følge ved de fleste immunudløste bivirkninger. Der er dog udtagelser som f.eks. immunudløst nefritis, der ofte kræver aftrapning over en længere periode.

Herlev Hospital
Afdeling for Kræftbehandling

Behandling med Prednisolon (binyrebarkhormon)

Til patienter i behandling med Prednisolon på grund af immunudløste bivirkninger

Denne skriftlige information er et supplement til vores mundtlige information om Prednisolon.

Immunudløste bivirkninger

Immunterapi aktiverer dit immunsystem til at bekæmpe kræftcellerne. I nogle tilfælde kan immunsystemets celler også angribe normale celler og væv, ligesom de angriber kræftcellerne og dermed skade vævet og skabe bivirkninger. Disse bivirkninger kaldes immunudløste eller autoimmune bivirkninger.

Prednisolon

Prednisolon er et kunstigt binyrebarkhormon, som ligner og virker på samme måde, som det hormon du danner i binyrerne. Prednisolon bruges til behandling af immunudløste bivirkninger, fordi det har en dæmpende effekt på immunsystemet. Virkningen indtræder i løbet af få timer til få dage. Varigheden af behandlingen kan variere fra uger til måneder.

Howdan tages Prednisolon

Prednisolon findes som tableter å 5, 25 og 50 mg.

Pillerne indtages én gang dagligt - helst om morgenen - og må gerne indtages sammen med morgenmaden. Det er vigtigt, at du overholder den ordnede dosis nøje.

Den dosis, du har brug for, kan variere meget. Dosis afhænger af hvilken bivirkning du har og hvordan sværhedsgraden af bivirk-

ningen er. Ofte indledes behandlingen med en høj dosis. Når der er opnået en tilfredsstillende virkning, kan dosis nedtrappes over dage til uger. Se nedtrapningsskemaet, som udleveres på afdelingen.

Under behandling med Prednisolon nedsættes kroppens egen produktion af binyrebarkhormon. Det er derfor vigtigt, at du nøje overholder den dosis/nedtrapning, som du har aftalt med lægen. Man bør aldrig stoppe brat med at tage Prednisolon. Det vil typisk være en langsom nedtrapning til en lille dosis, som for eksempel 2,5 til 5 mg for behandlingen helt stoppes.

Prednisolon og anden medicin

Medicin, der indeholder salicylsyre fx Albyl, Kodimagnyl, Asperin og Magnyl, bør ikke indtages, når du er i behandling med Prednisolon, fordi det forøger risikoen for mavesår. Samtidig indtagelse af gigtmidler (NSAID-lægemidler som Ibuprofen, Diclofenac m.m) forøger også risikoen for mavesmerter og i værste fald mavesår.

Bivirkninger fra Prednisolon

Ved langvarig behandling og især ved høje doser af Prednisolon er der risiko for bivirkninger. Herunder kan du læse om de mest almindelige bivirkninger, der kan opstå på grund af Prednisolon.

Bivirkningerne forsvinder igen, når du stopper behandlingen med Prednisolon, men det kan tage måneder, inden de helt forsvinder.

Driften

Læge og sygeplejerske

Telefonkonsultation

Blodprøver

Symptomer/bivirkninger

Nedtrapningsplaner for prednisolon

Øvrig medicin

Opfølgning på henvisninger og øvrige undersøgelser

Hvad tror vi patienterne får ud af det?

Kontinuitet

Kan blive hjemme (lokale blodprøver)

Tæt opfølgning

Tryghed

Hjælp til koordinering (mange aktører i deres forløb)

Hvad håber vi på at opnå?

Sikring af overgange og ensartet behandling

Færre indlæggelser

Brugerinddragelse

Viden/forskning

Gode lærerige patientforløb

Forskning

RedCap tox database, national, til retro- og prospektivt indsamling af immuntoxdata er etableret af MM.

Lignende database etableres nu for bl.a. nyrekræft med plan om inkludering af andre kræftformer.

Ph.d. stud. Mette Syberg

Vi har ansøgt hospitalets direktion om kvalitetssikring og om registrering og etablering af database for patienter med immuntox




Hepatitis: Ph.d. stud Rikke Holmstrøm

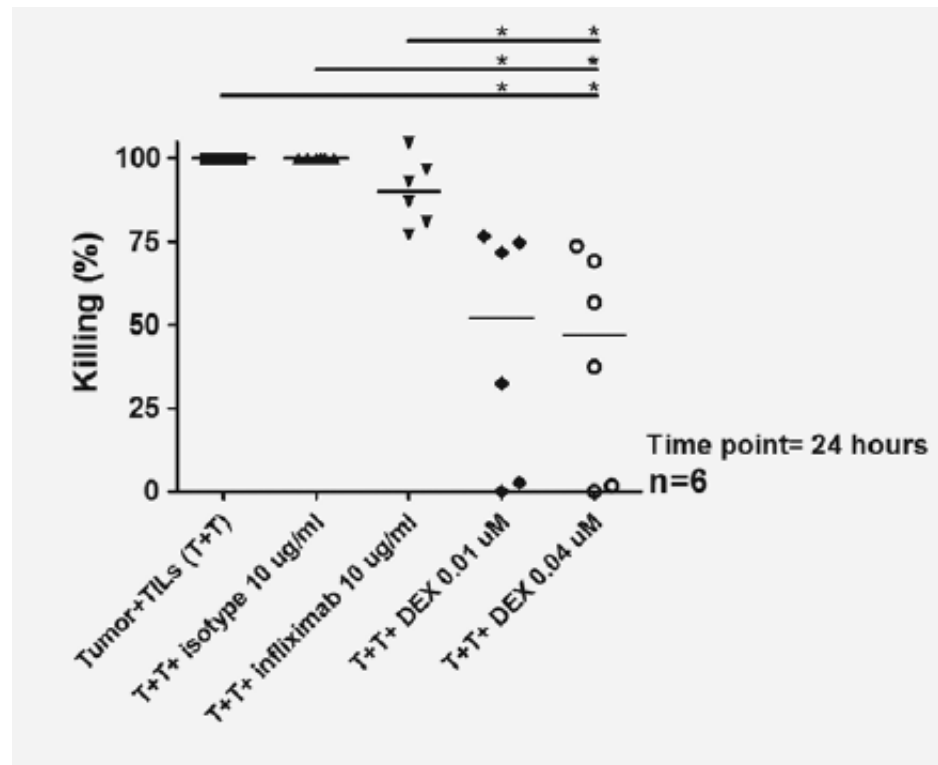
Colit: Vedolizumab tidligt, forskning fra gas med

Nefrit: Amalie onk afd

Myokardit: læge kard afd

Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs

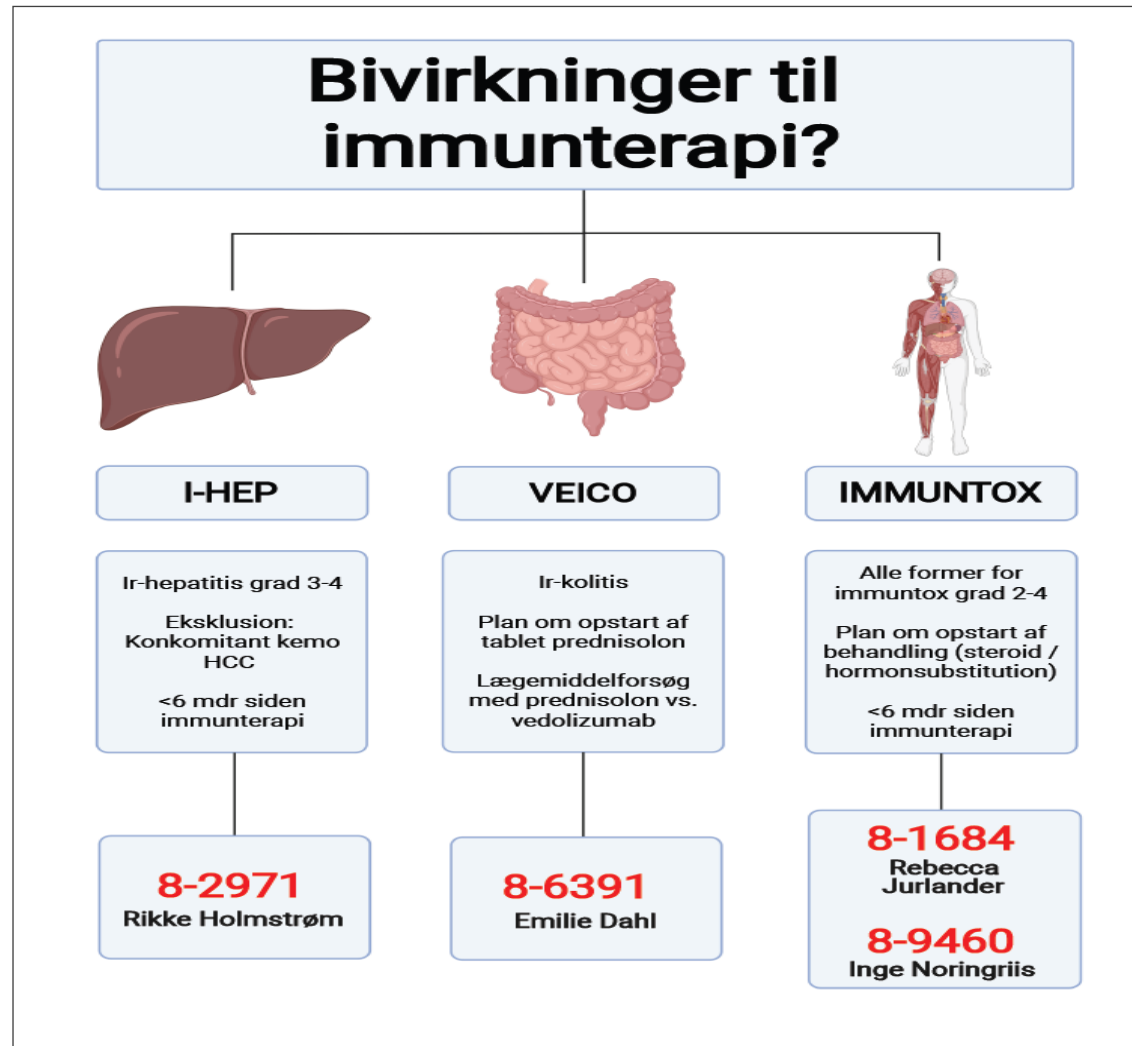
Arianna Draghi ¹, Troels Holz Borch ^{1,2}, Haja Dominike Radic¹, Christopher Aled Chamberlain¹, Aishwarya Gokuldass¹, Inge Marie Svane^{1,2} and Marco Donia ^{1,2}



Int. J. Cancer: 145, 1408–1413 (2019)

Clinically relevant doses of infliximab only had a minor influence on the activity of tumor-specific TILs in vitro, whereas even low doses of corticosteroids markedly impaired the antitumor activity of TILs.

Organspecifikke protokoller og generelle



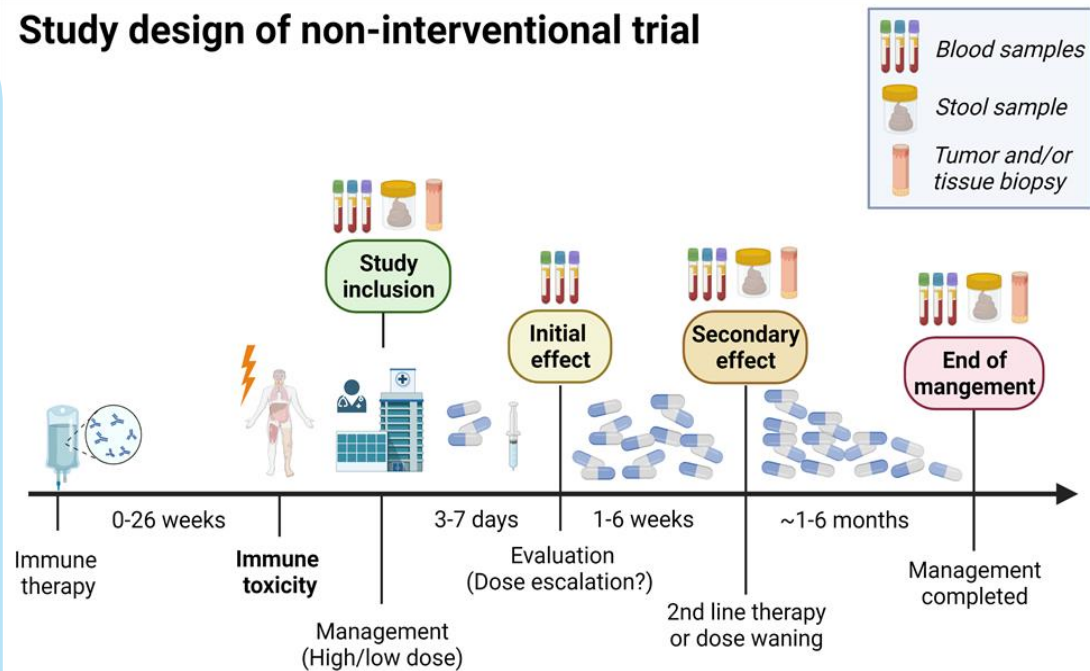
AA2139 - Studiedesign

- 400 pt/ 50-100 pr år
- 5 år inkl. Follow-up
- Biobank

Inklusionskriterier:

- CTC grad 2-4
- Plan om opstart af behandling/opstartet indenfor de sidste 24 timer (prednisolon/hormonsubstitution)
- Under <6 mdr siden immunterapi

Study design of non-interventional trial



Typical process of clinical management

Case 1 58-årig mand

- Marts 2019: partiel nefrektomi dxt. Histologi: ccRCC med sarkomatoid uddiff, fuhrman grad 4, T3a.
- August 2019: FDG-PET/CT – multiple lungemets + metastaser i højresidig binyre og venstre side af os sacrum
- Komorbidity: tidligere behandlet for diss. c. testis med orchiektomi dxt + kemoterapi (PEB). Sequelae: svag perifer neuropati
- AT: PS 1.
- Biokemi: Hb (7,9), trombocytter (305), neutrofile (3,7), CRP (<1), ioniseret calcium (1,28)

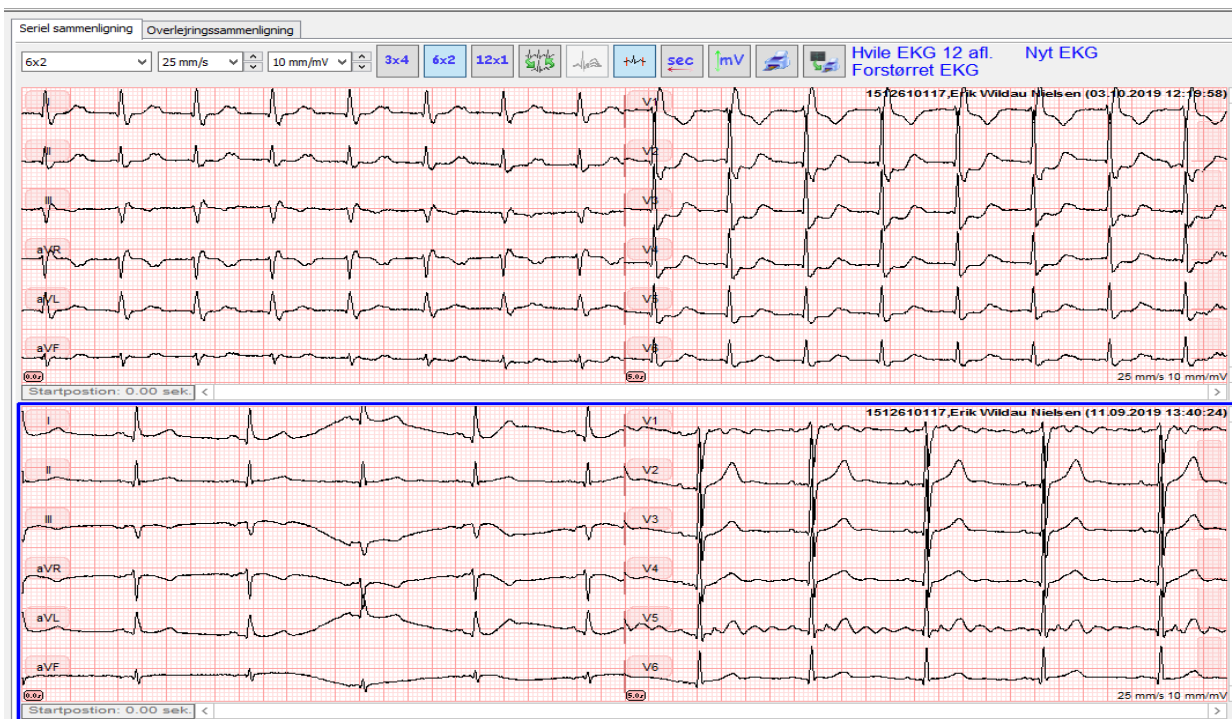
Case 1 58-årig mand

- Coronar-enzymmer: normale
- Ekg: SR; QTc 414 ms
- MUGA: 79% dvs normal
- Prognosegruppe: intermediaær (lav Hb og Interval fra primær diagnose til behandling < 1 år)
- Den 20/9-2019: 1. serie Ipilimumab og Nivolumab
- Den 26/9: kortvarigt indlagt med feber, almen utilpashed, intermitterende jag i venstre flanke og muskelømhed

Case 158-årig mand

- Den 2/10: indlægges med konstant hovedpine (bag øjnene), svimmelhed, smerter/stivhed i nakke og lægmuskulatur. Starter 50 mg Prednisolon
- Bi Tegn på immun-medieret irAEs efter
 - 1 serie kombinationsimmunterapi
 - Hepatitis
 - Myositis
- De
 - Hypofysitis
 - Myocarditis
 - Læg. thyroideitt og grembror

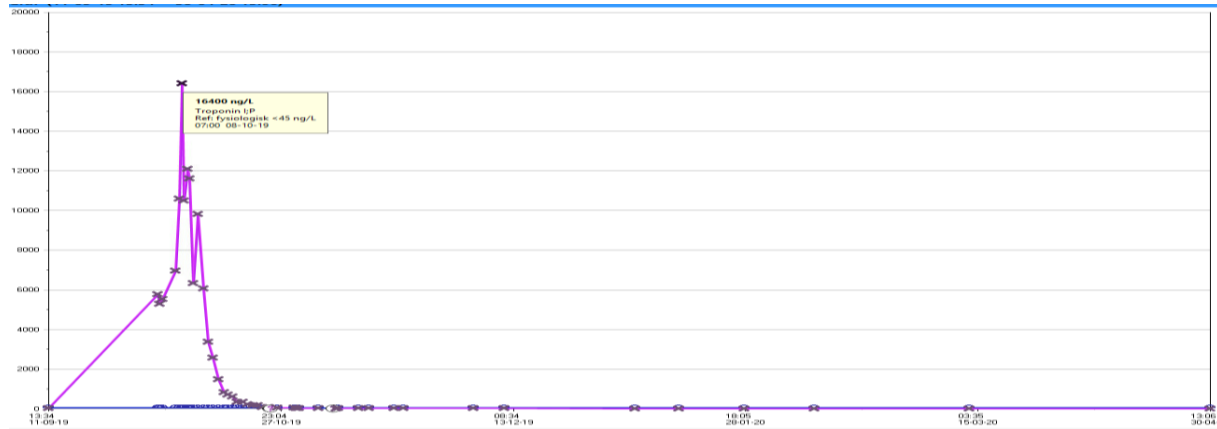
Case 158-årig mand



Case 1 58-årig mand

- Patienten overflyttes til kardiologisk afd til telemetri og daglig EKKO, som er normale.
- Får solu-medrol sv.t 2 mg/kg
- Den 4/10: intermitterende 3. grads AV-blok. Får anlagt temporær PM. Solu-medrol øges til 1 g dagligt (støddosis)
- Den 6/10: intermitterende dobbeltsyn + nedsat kraft sv.t proximale muskelgrupper
- Neurologisk tilsyn: polymyosit med elementer af okkulær myostenia gravis. Svært at udelukke elementer af GBS
- EMG: tegn til myopati samt en let motorisk og sensorisk aksonal polyneuropati

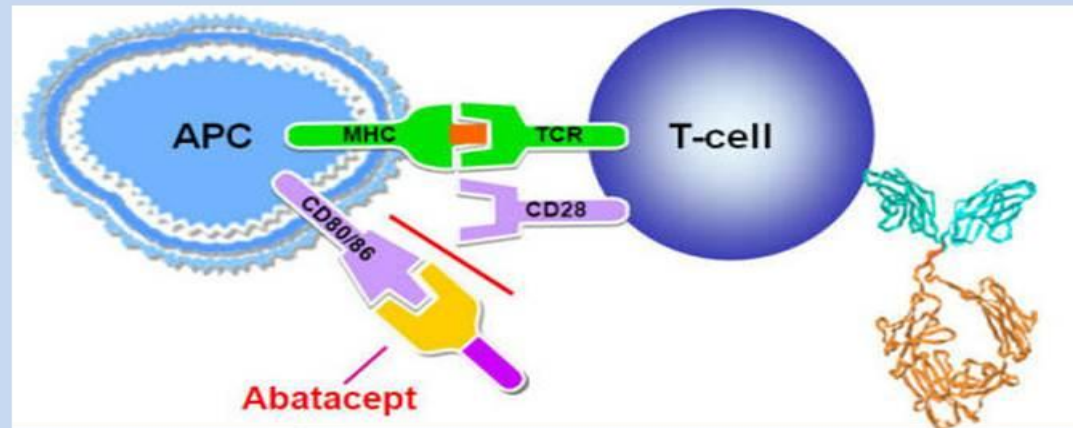
Case 1 58-årig mand



- Den 8/10: TNI fortsat stigende (16000), tele med VES, pace-rytme + VT: starter Abatacept (T-celle inhiberende antistof, som primært anvendes i RA) 500 mg hver 2. uge + CellCept (hæmmer primært celledeling af lymfocytter) 1 g x 2 dagligt + solu-medrol 2 mg/kg

Case 158-årig mand

Abatacept Mechanism of Action



Abatacept modulates the immune response by bonding to CD80/CD86 on an antigen-presenting cell (APC), such as a dendritic cell, thus preventing costimulatory binding of CD28 on naïve T cells and attenuating T-cell activation.

Case 1 58-årig mand

- Den 10/10: fald i TNI
- Den 12/10: langsom VT. Starter Cordarone
- Den 17/10: Klinisk hjertestop. Stødes
- Den 19/10: Tiltagende dyspnø. CT viste LE.
- Den 28/10: svigt af temporær PM. Der anlægges permanent PM med ICD-enhed.
- Den 31/10: TNI normaliseret. Begynder udtrapning af prednisolon/solu-medrol
- Den 7/1-2020: Cellcept og Abatacept seponeres. Fortsætter nedtrapning af prednisolon.

Case 1 58-årig mand

- Dec. 2019: FDG-PET/CT med tegn på progression, men ikke klar til at påbegynde 2. linie behandling
- Januar 2020: FDG-PET/CT. Fortsat tegn på progression. Skiftes til 2. linie behandling med Axitinib
- April 2020: FDG-PET/CT med blandet respons med aftagende størrelse af lungemets og højresidig binyremetastase. Vekslede respons i knogler. Der tillægges Denosumab

Case 2

55-årig mand

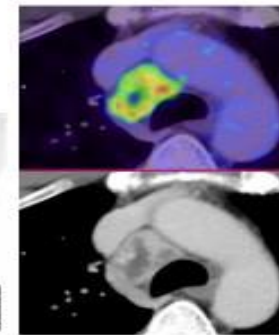
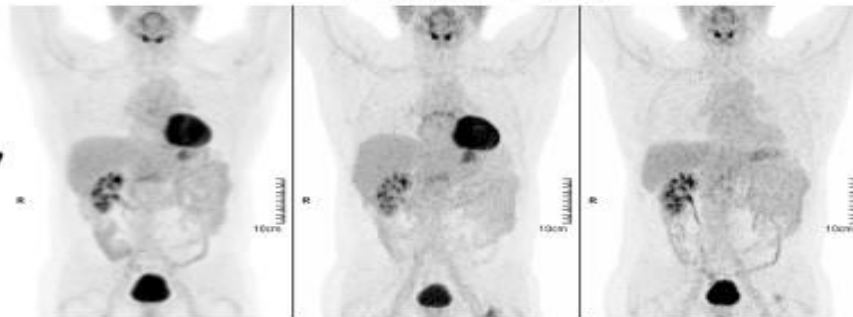
- 28.07.2014: venstresidig nefrektomi. His: ccRCC, pT2a, grad 4. Leibovich score 8.
- 25.08.2015: VATS resektion i højre mellemlap.
- 29.12.2017: VATS resektion i højre overlap
- 25.04.2018: Whipple-resektion pga metastase i caput pancreaticus.
- 19.09.2018: Kontrol PET/CT sml. med d. 6/7-18 vækst af lymfeknude i mediastinum st 4R 2,4 x 1,7 cm (1.5 x 1.2 cm)

Case 2

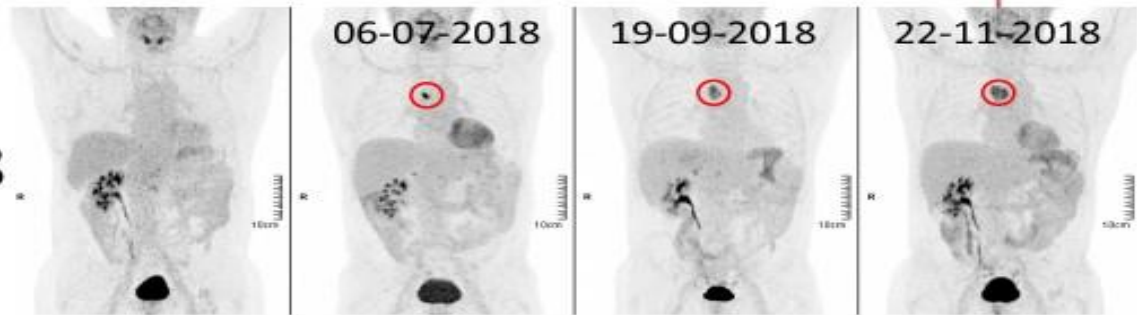
55-årig mand

FDG-PET

2017



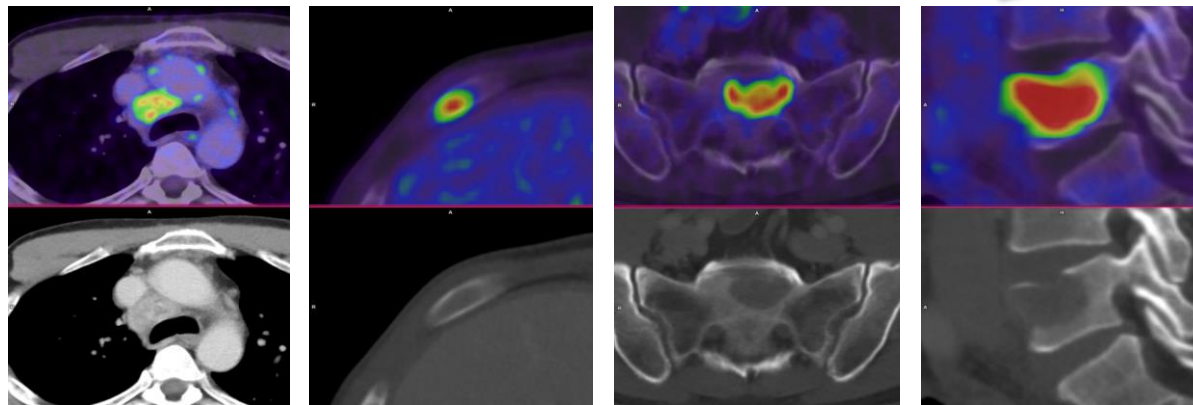
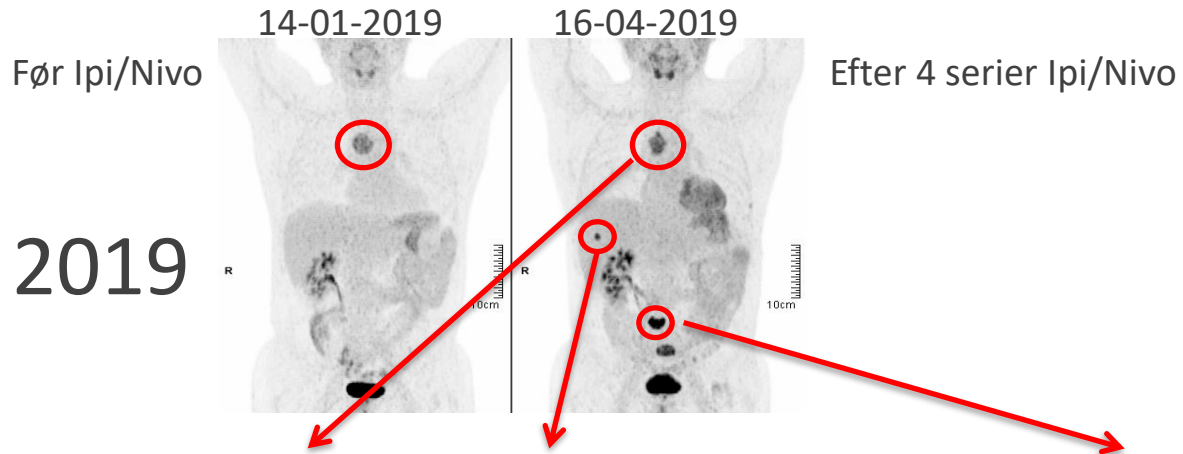
2018



Case 2

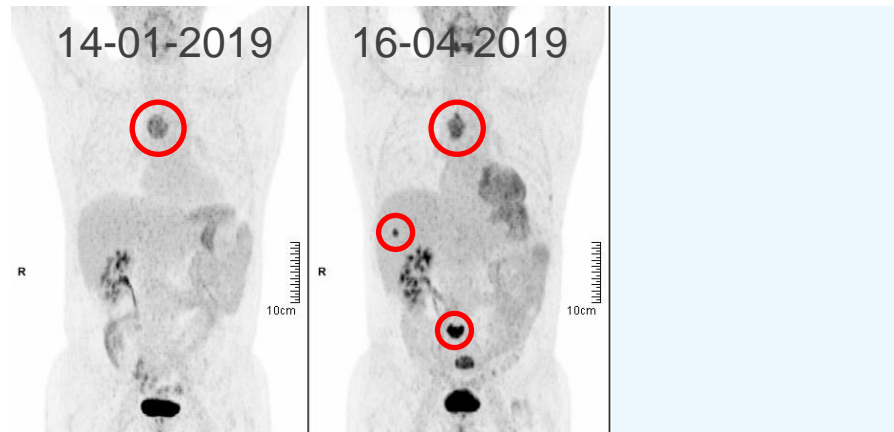
55-årig mand

- Stort ønske om lokalbehandling – vurderes om mulighed for resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Begge dele ikke muligt grundet for stor risiko.
- Dec. 2018: ønsker Ipilimumab + Nivolumab. Der ansøges ved RLK
- RLK godkender Ipi/Nivo til patienten, hvis tumor er PD-L1 positiv (>1%)
- PD-L1 positiv 1%
- Jan. 2019: Påbegynder Ipi/Nivo

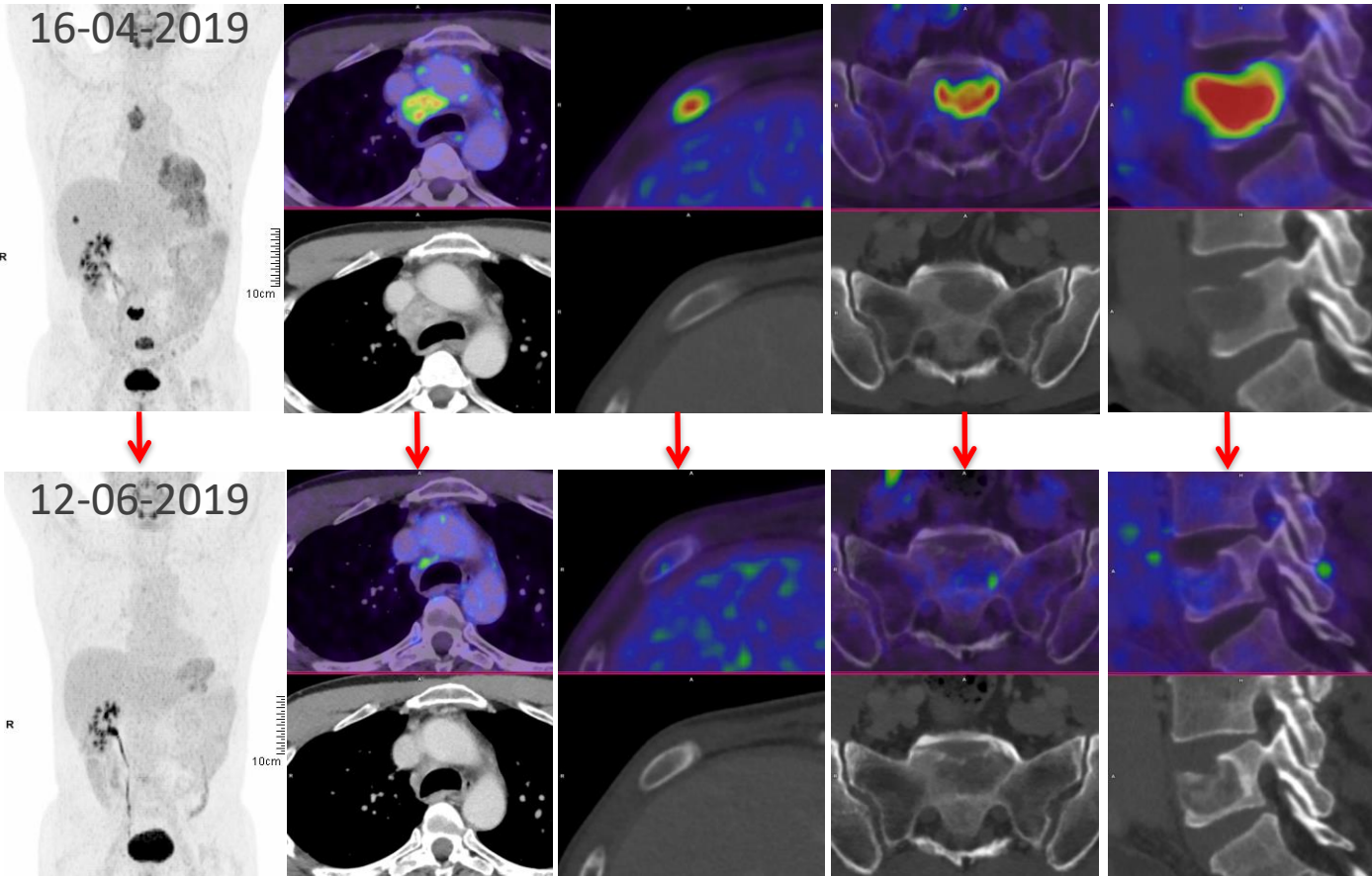


Efter 2 serier Nivolumab +
Xgeva

2019



Pseudoprogression?



Case 3

50 årig mand

- Nov 2014: højresidig nefrektomeret. Histologi: ccRCC, fuhrman grade 3, T3b.
- Feb 2015: 3 lungemetaseser
- Marst 2015: IL-2/interferon- α
- Maj 2015: Progression – skiftes til Axitinib
- Jan 2016: Tiltagende størrelse af de 3 lungemetastaser, men ingen nytilkomne
- Feb+marts 2016: resektion of lungemets – ccRCC med sarkomatoid uddiff (60-80%)

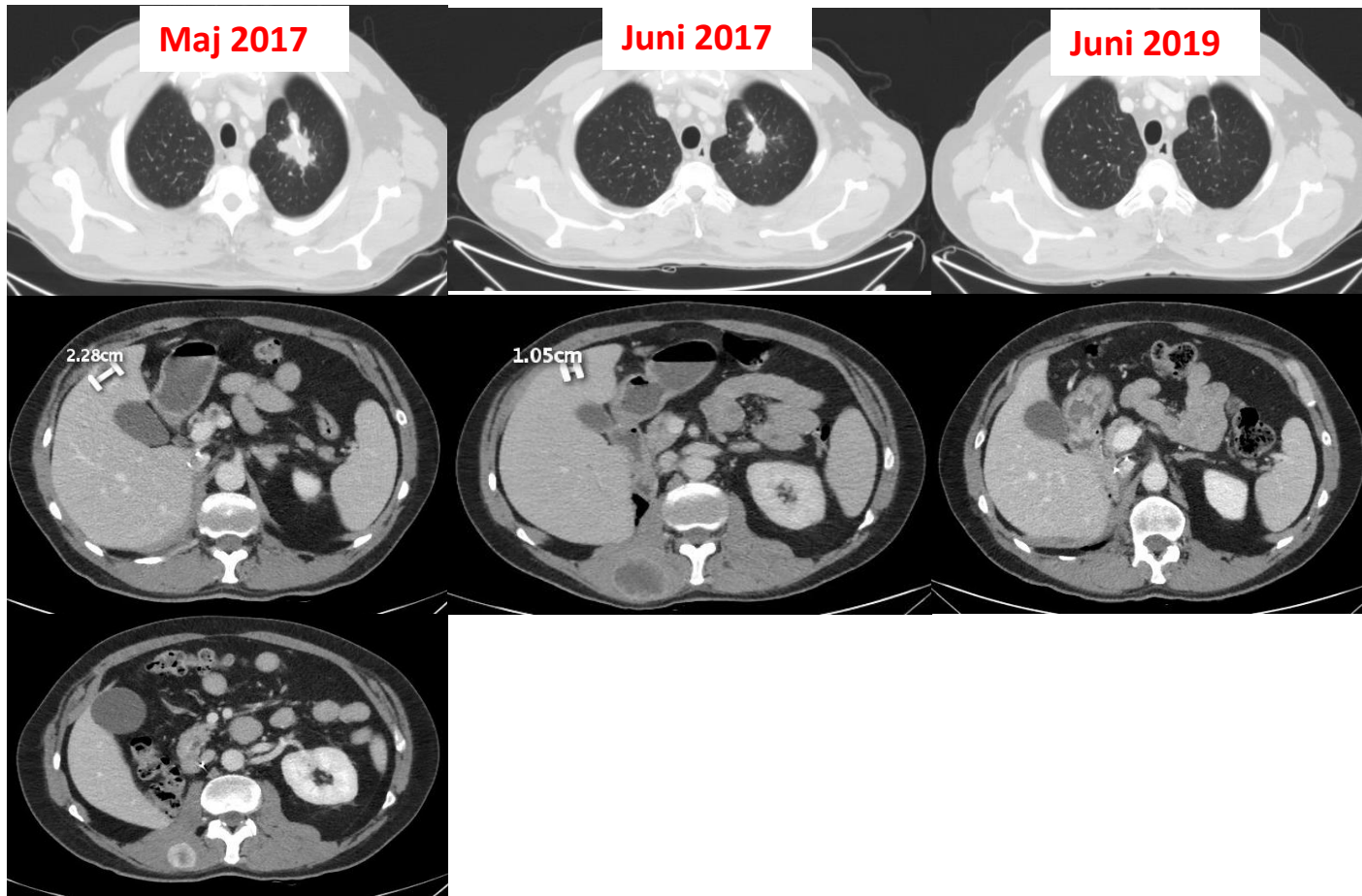
Case 3 - cont

- Sep 2016: Recidiv I lunger, lever, knogler og hjerne – modtager stereotaktisk radiokirurgi (SRK) + Sutent
- Marts 2017: Progression – særligt I knogler og hjerne – modtager strålebeh. mod columna L3-L5 (3 Gy x 10) + SRK
- Maj 2017: Nivolumab
- Juni 2017 (after 4 serier): tiltagende størrelse af metastase i paravertebral muskulatur. Ellers regression
- Sep 2017: yderligere regression
- Okt 2017: indlægges med pludselig opstået type DM-1 (BS >30) with lav C-peptid (immune-medieret DM)

Case 3 - cont

- Genoptager Nivolumab efter regulering af BS
- Nov 2017: Tilkomst af diarre. Koloskopi viste inflammation i rectum – immun-medieret. Patienten ønsker ikke yderligere behandling
- Sep 2018: tiltagende størrelse af hjernemetastaser, men ikke tegn på progression perifert. Pt er asymptomatisk
- Resumé af SRK
 - Sep. 2016 – 2 metastaser
 - Jan. 2017 – 2 metastaser (nye læsioner)
 - Marts 2017 – 1 metastase (ny læsion)
 - Dec 2017 – progression af 2 kendte metastaser

Case 3 - cont



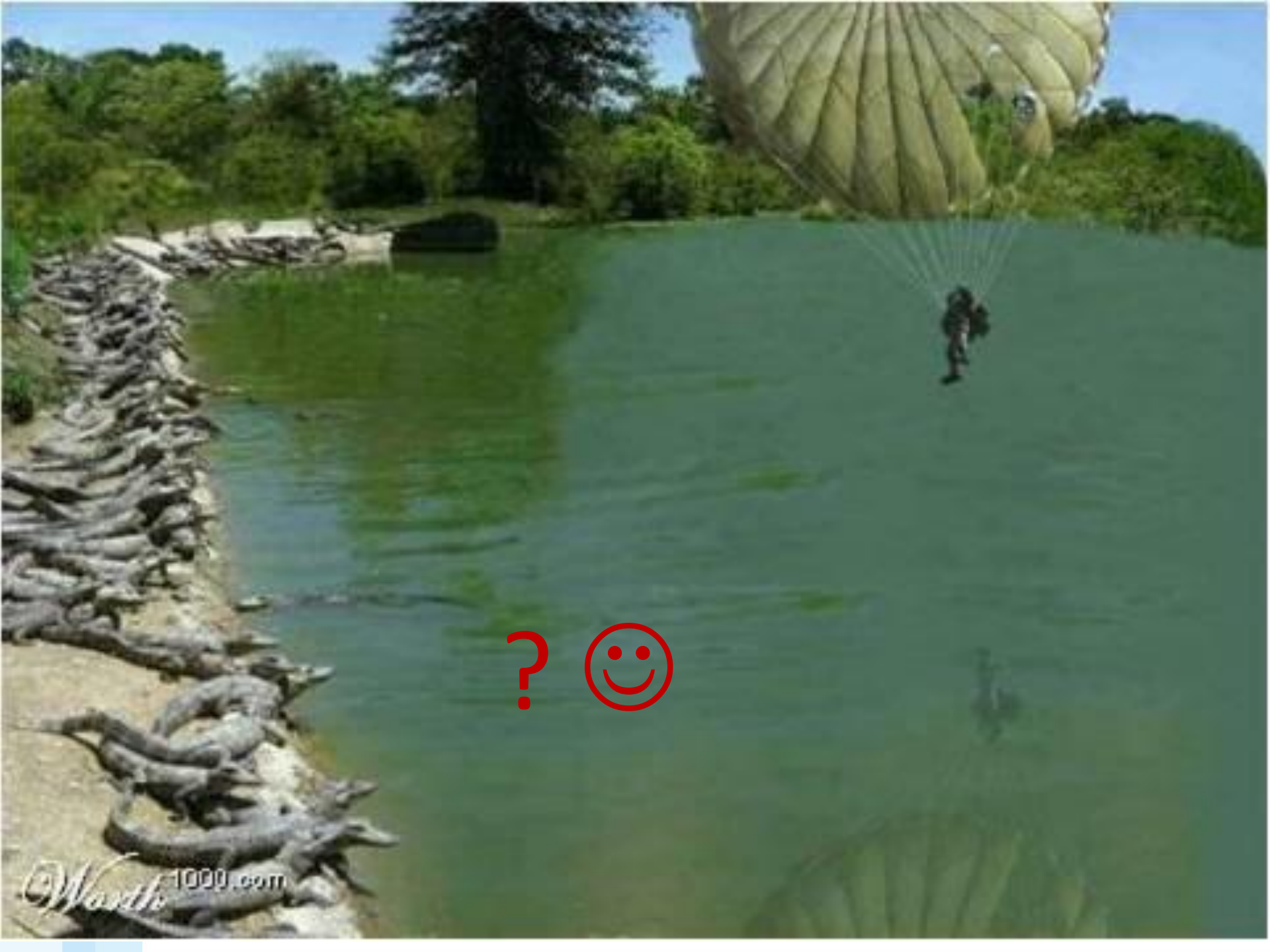
Opsummering

TOKSICITET VED IMMUNTERAPI

- Med immunterapi har vi fået en helt ny toksicitetsprofil
 - Alvorlige men håndterbare toksiciteter
 - Timing uforudsigelig
 - Vigtigt med fokus på lave grader af toksicitet
 - Uddanne patienter og pårørende
 - Tidlig indgriben er vigtig

Opsummering

- Hvis I mistænker bivirkninger til pågående eller tidligere immunterapi da kontakt onkolog på pågældende hospital
- Prednisolon bør ikke startes før konf med onkolog
- Ring eller skriv ved tvivl

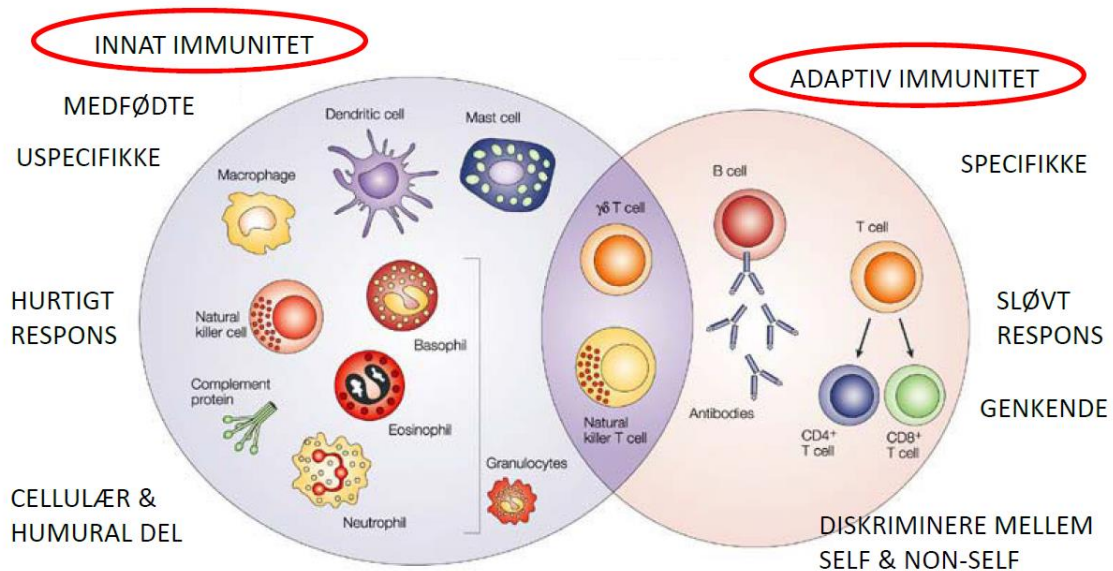


? 😊

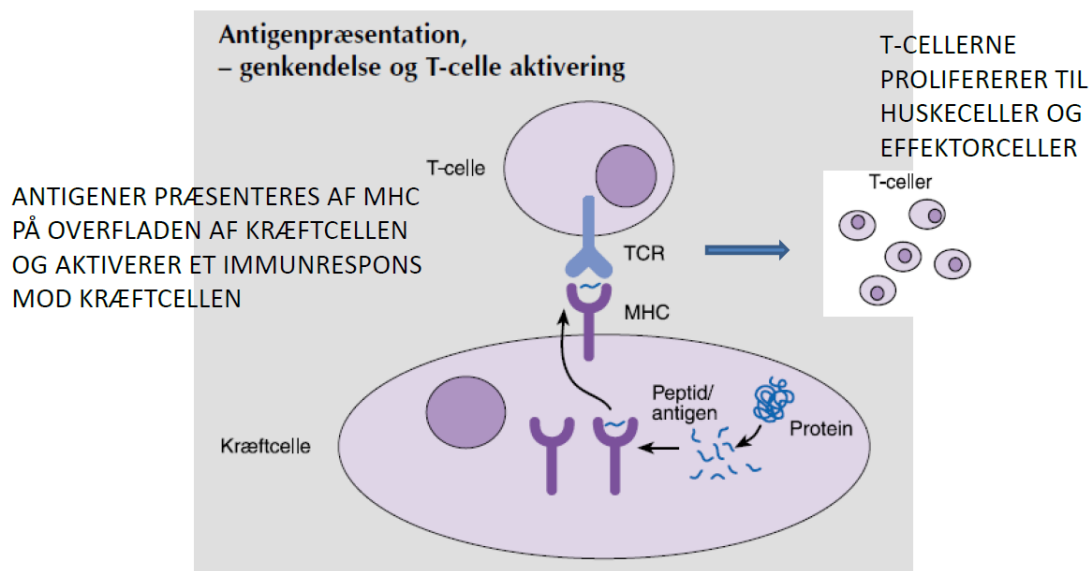
Spørgsmål



IMMUNSYSTEMET

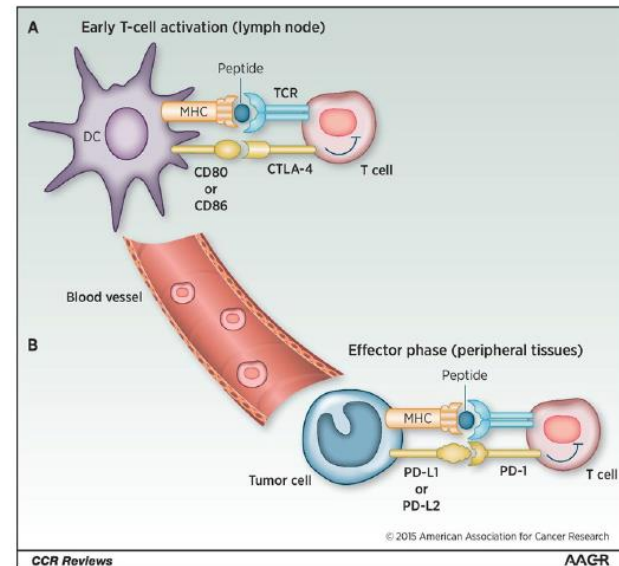


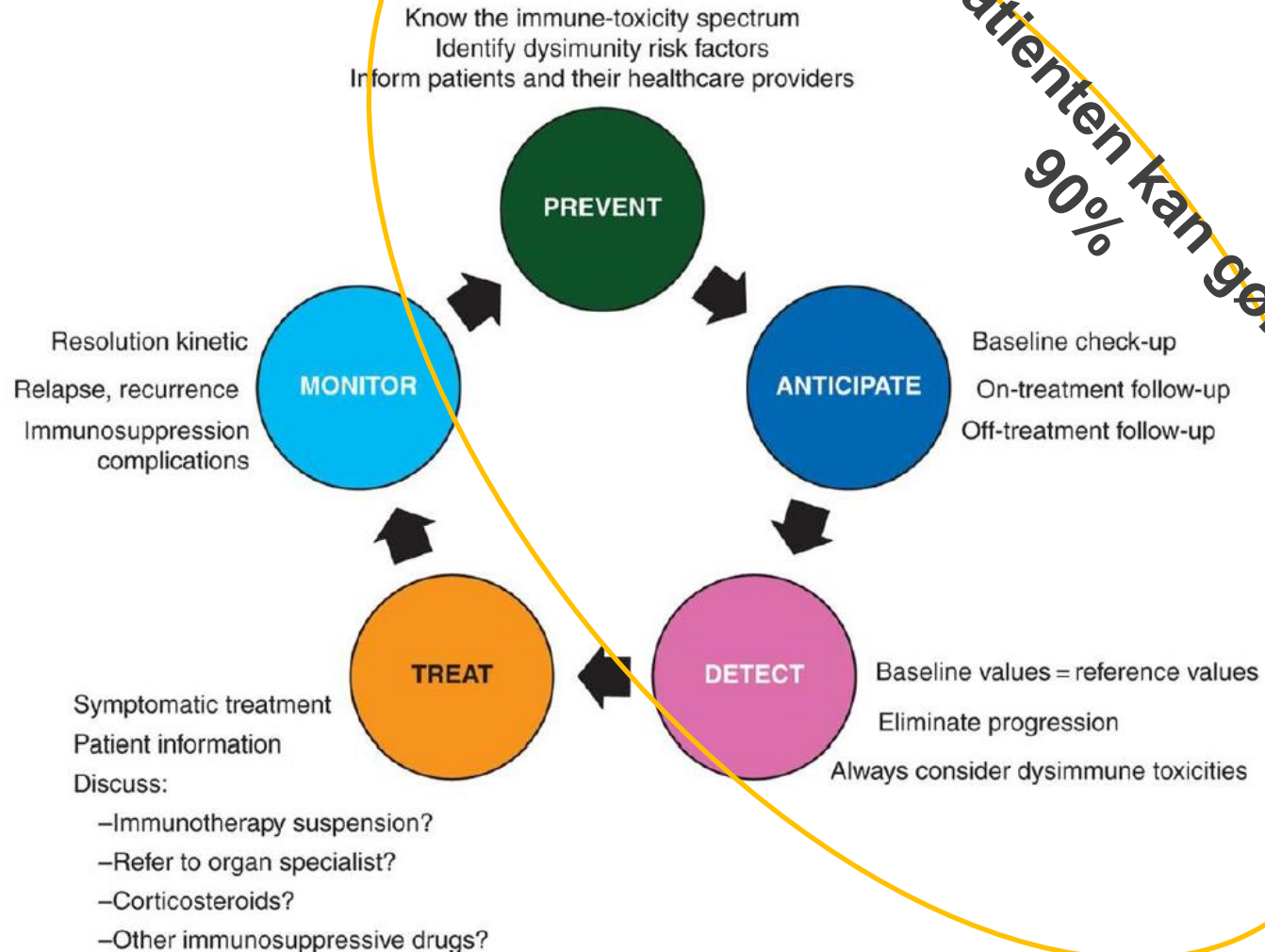
IMMUNSYSTEMETS ROLLE FOR UDVIKLING AF KRÆFT



TYPES OF IMMUNOTHERAPY

- Therapeutic vaccines
- Adoptive T cell transfer
- **Checkpoint inhibitors**
 - Anti-CTLA-4
 - Anti-PD-1
 - Anti-PD-L1





Conclusions

From acute toxicities...

- Keep a rigorous medical reasoning to detect and avoid « traps »
- Be aware of potentiel sequelae or chronicization of an irAE => long term follow-up

To long term toxicities...

- Detect delayed irAEs even after ICI stop ++ => information of the patient
- Check the risk-reward ratio to continue the ICI if the patient is in CR
- Keep in touch with the general practitioner

For both toxicities...

- Think about the quality of life of the patient (use appropriate scales)
- Take into account the other treatments (oncologic or others)
- Work in collaboration (network of specialists, toxicity assessment board...)

INCIDENCE CLASSIFICATION

VERY COMMON, COMMON, INFREQUENT, RARE, VERY RARE

- Common (1-10%), severe and/or **life-threatening irAE**
 - Colitis
 - Hepatitis
 - Pneumonitis
- **Infrequent (0.1-1%) or rare (0.1-0.01%), severe and/or life-threatening irAE**
 - Neurological
 - Hypophysitis
 - Myocarditis
 - Myositis
 - Type 1 diabetes
 - Nephritis
 - Etc...