

Toxicita check point inhibítorov a jej manažment



Bližšie k ľuďom,
bližšie k vyliečeniu

Radovan Barilla
ONK – Michalovce
Svet zdravia

13. októbra 2020, Košice



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ~~Nemám potenciálny konflikt záujmov~~
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Novartis Slovakia s.r.o, Pfizer Luxembourg SARL, o.z., Eli Lilly Slovakia s.r.o., Astelas Pharma Slovakia, Roche Slovensko s.r.o.
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	AstraZeneca Pharmaceuticals, Pierre Fabre
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Prezentáciu podporila agentúra

We Make Media Slovakia s.r.o.

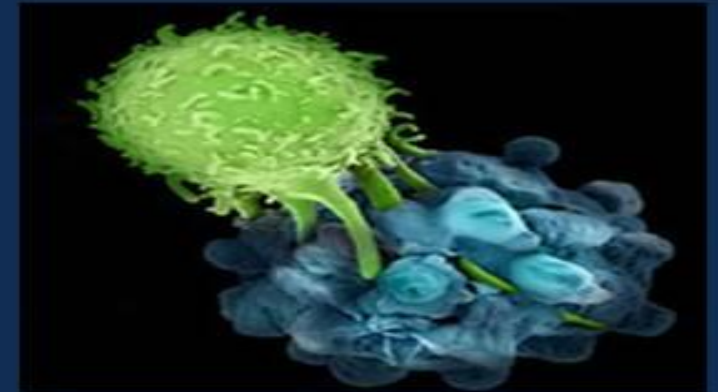


we make media

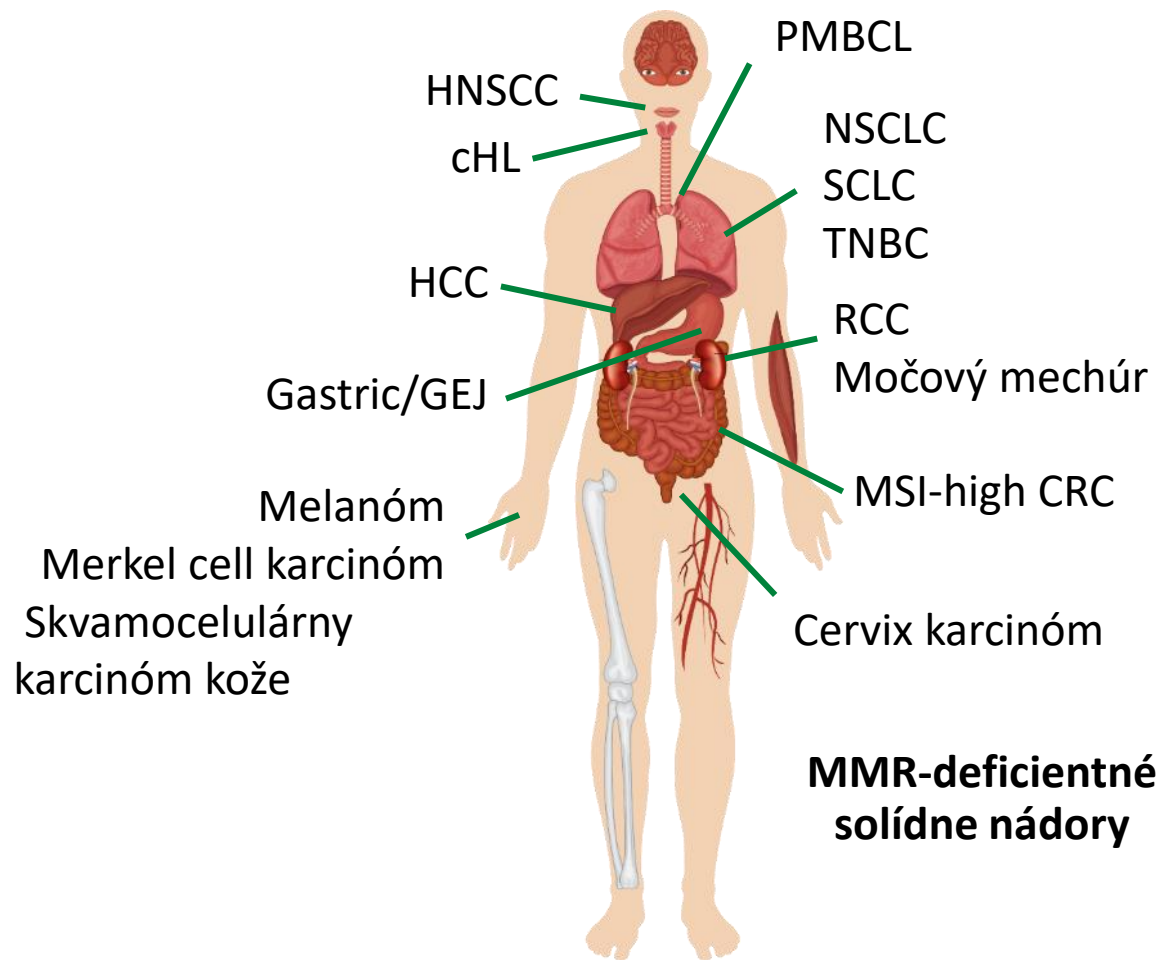
Immunotherapy – The Beginning of the End for Cancer: Transforming Cancer into Chronic Disease

“**Immunotherapies** will likely become the treatment backbone in up to 60% of cancers over the next 10 years compared with <3% today.”

50. výročie založenia ASCO



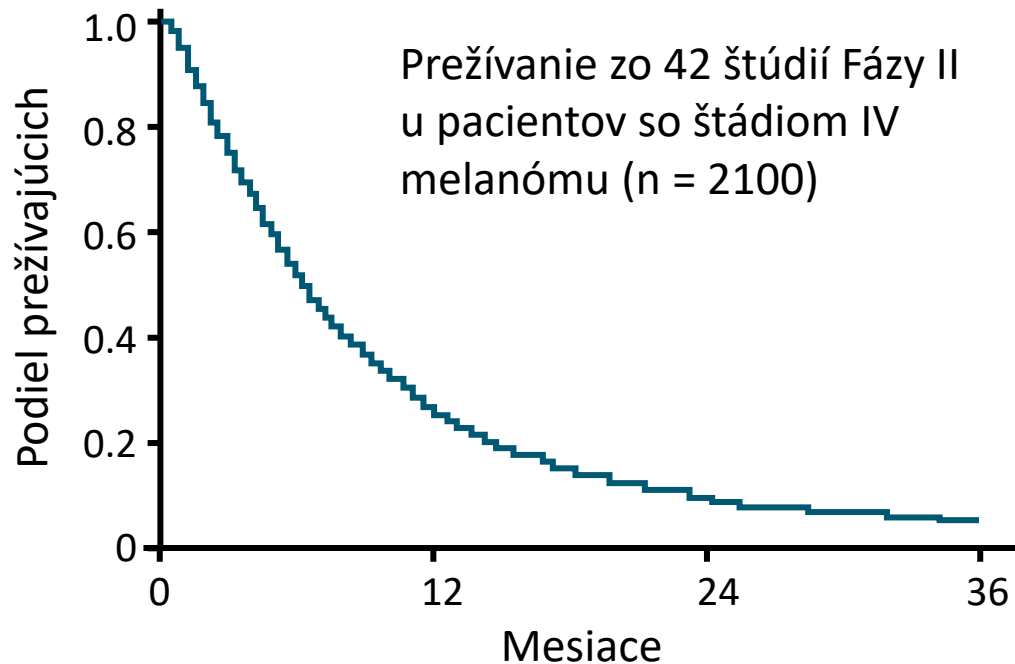
Checkpoint inhibítory – súčasné FDA schválené indikácie



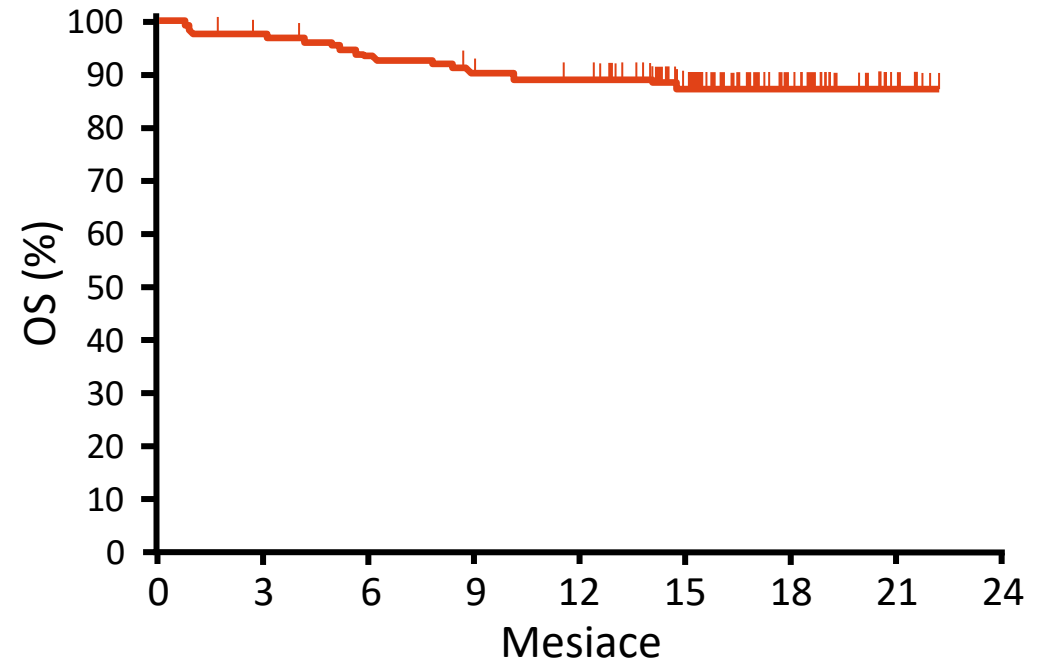
- Počty pacientov liečených ICIs narastajú
 - ICIs schválené ako monoterapia, v kombinácii s inými ICIs a v kombinácii s chemoterapiou aj biologickou liečbou
 - ICIs historicky používané najprv v neskorších líniách liečby
 - Dnes posun do včasných línií a včasnejších štádií (adjuvantná Rx u melanómu, maintenance u III štádium NSCLC, močový mechúr)
 - Liečba môže prebiehať roky
 - Iniciálne sa ICIs podávali zvyčajne po dobu 2 rokov resp. do progresie alebo toxicity

Checkpoint inhibítory (ICIs) výrazne zlepšujú celkové prežívanie oproti liečbe v minulosti

OS pre metastatický melanóm v klinických štúdiách v období rokov 1975 až 2005^[1]



Pembrolizumab + redukovaný Ipilimumab u metastatického melanómu, 2017^[2]



Patienti v riziku, n	153	147	140	140	131	97	44	7	0
(cenzurovaní)	(0)	(0)	(3)	(3)	(6)	(38)	(91)	(128)	(135)

Benefit ICIs pozorovaný u mnohých nádorov

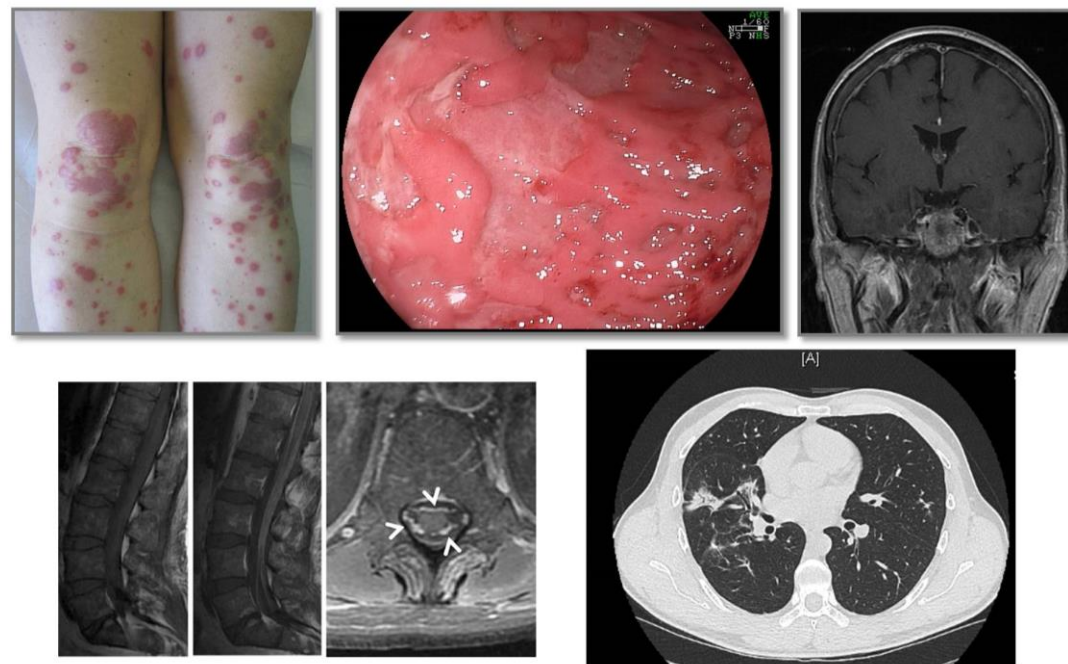
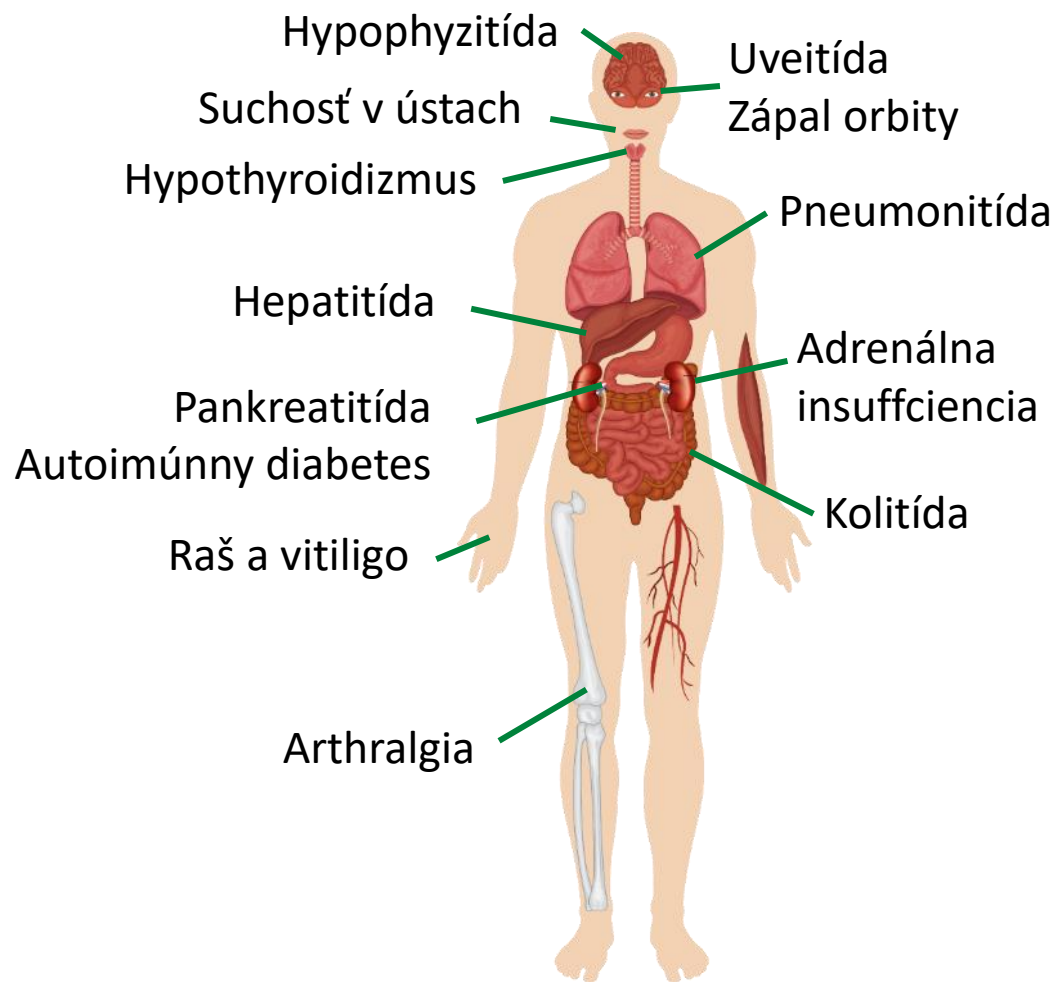
1. Korn. JCO. 2008;26:527. 2. Long. Lancet Oncol. 2017;18:1202.

Imunitne navodené vedľajšie prejavy (IR-AEs)

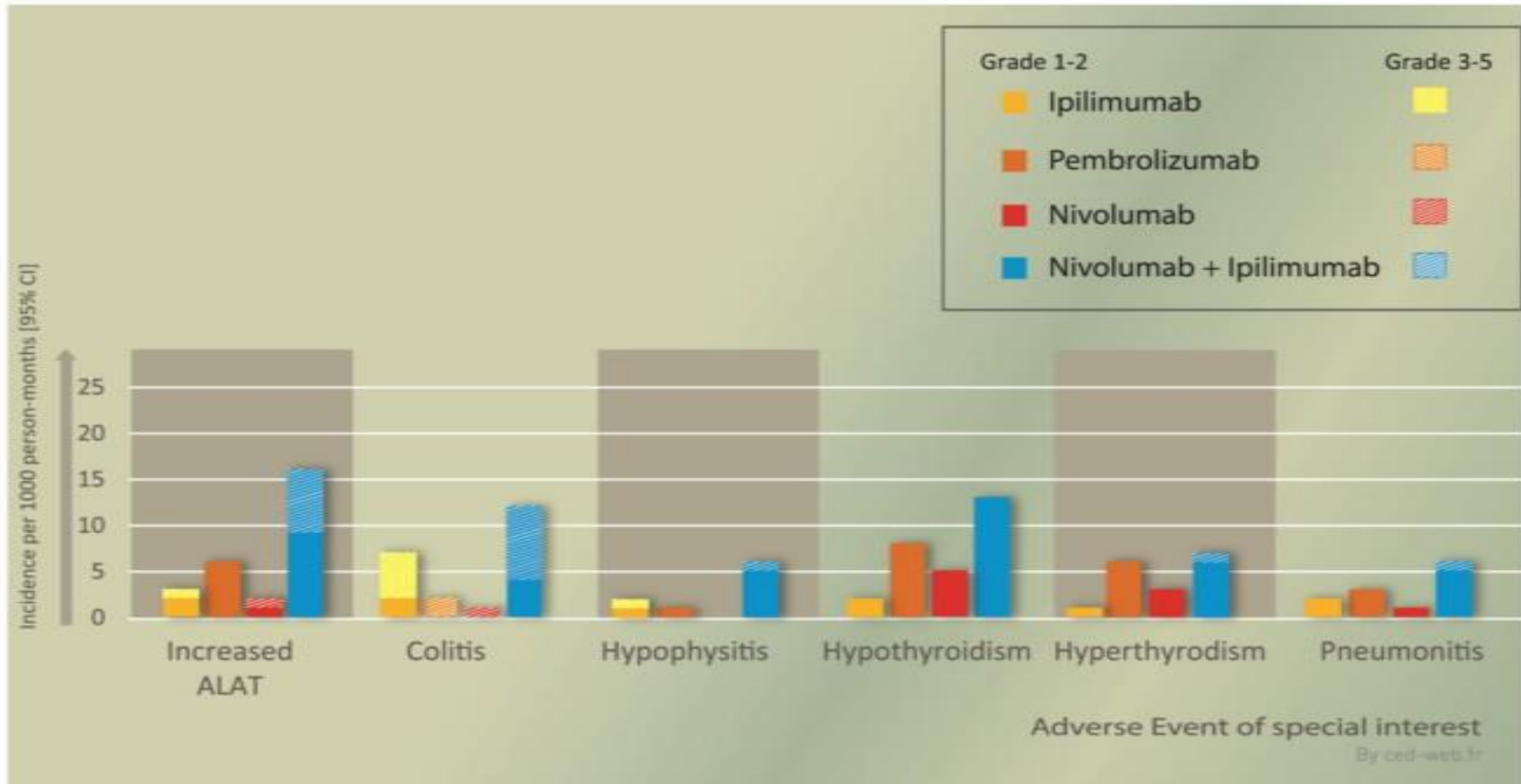
- ICIs môžu navodiť dlhotrvajúce liečebné odpovede u viacerých typov nádorov
- ICIs sú spojené aj s inou toxicitou ako pri chemoterapii a inou, ako pri targetovej liečbe
- IR-AEs (Imuno **R**elated - **A**dverse **E**vents)
 - Aktivácia nádorových buniek mimo prostredia nádoru
 - Prejavy toxicity podobné ako pri autoimúnnom ochorení

Nové a iné spektrum vedľajších prejavov

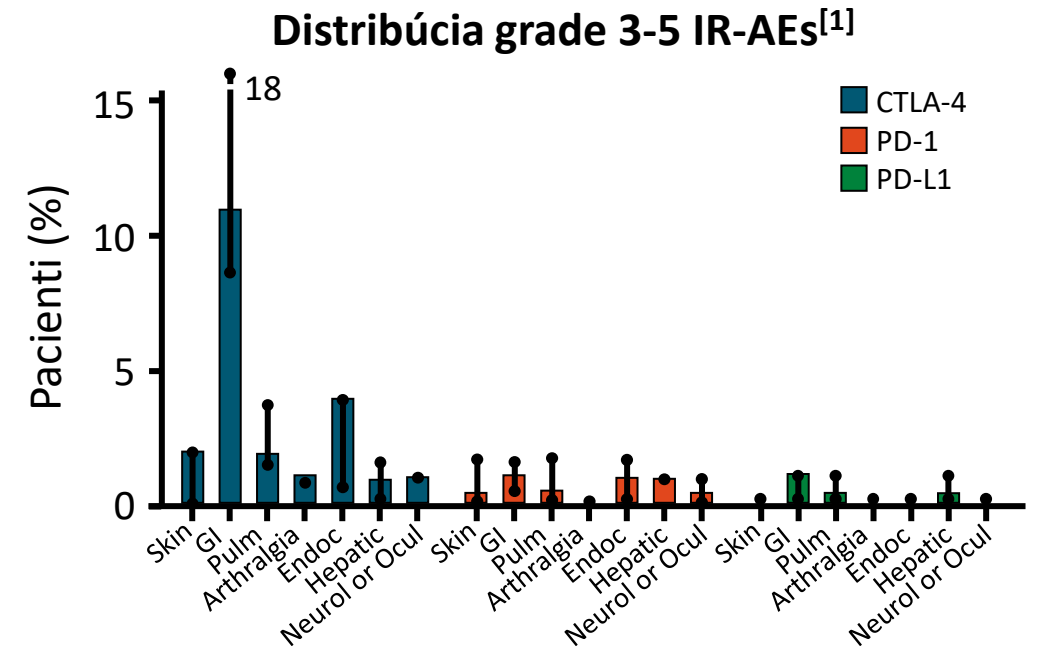
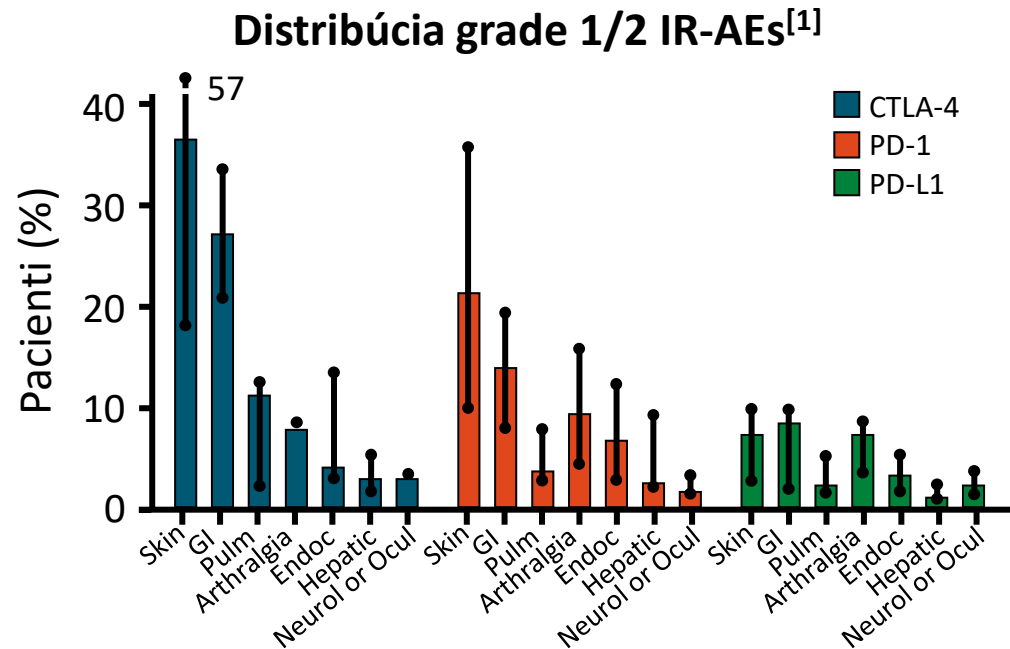
????-ITÍDY



Imunitne navodené AEs

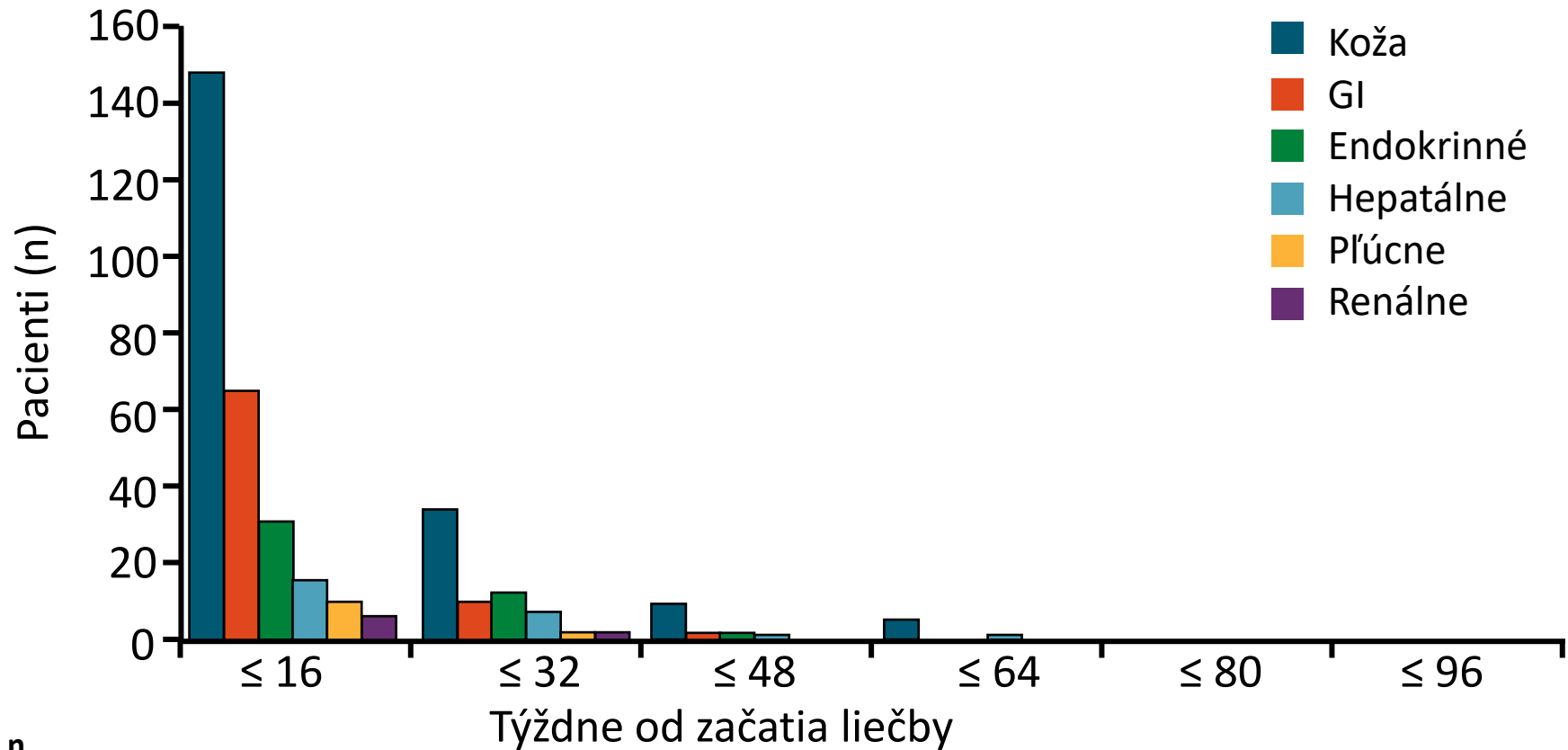


Frekvencia IR-AEs u ICIs monoterapie



- Incidencia rôznych IR-AEs u rôznych nádorov odlišná ^[2]
 - Retrospektívna analýza zistila v rámci liečby viacerých nádorov celkovú incidenciu kolitídy u 6% a pneumonitídy u 3,84% pacientov
 - Kolitída bola pozorovaná najčastejšia u melanómov ($p = .016$), pneumonitída najčastejšie u NSCLC ($p = .004$)

IR-AEs počas trvania liečby Nivolumabom

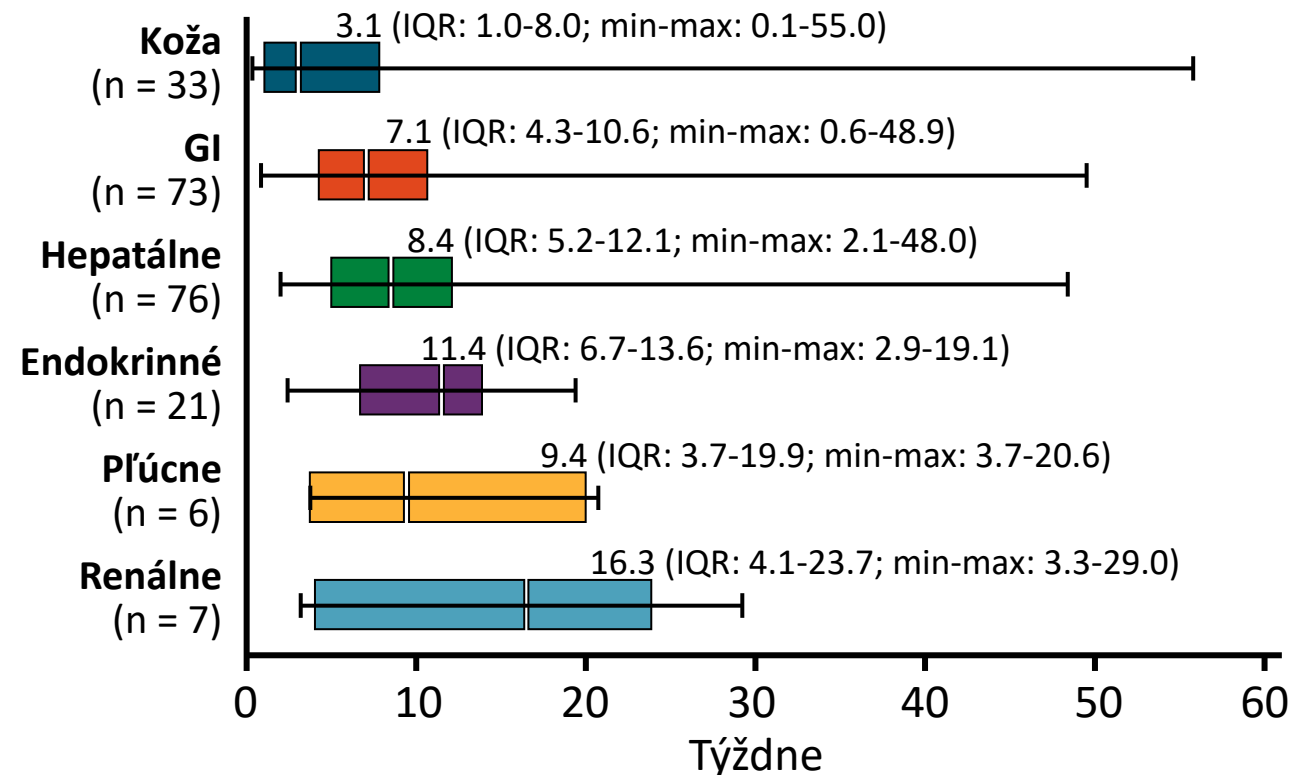


Pacienti v riziku, n

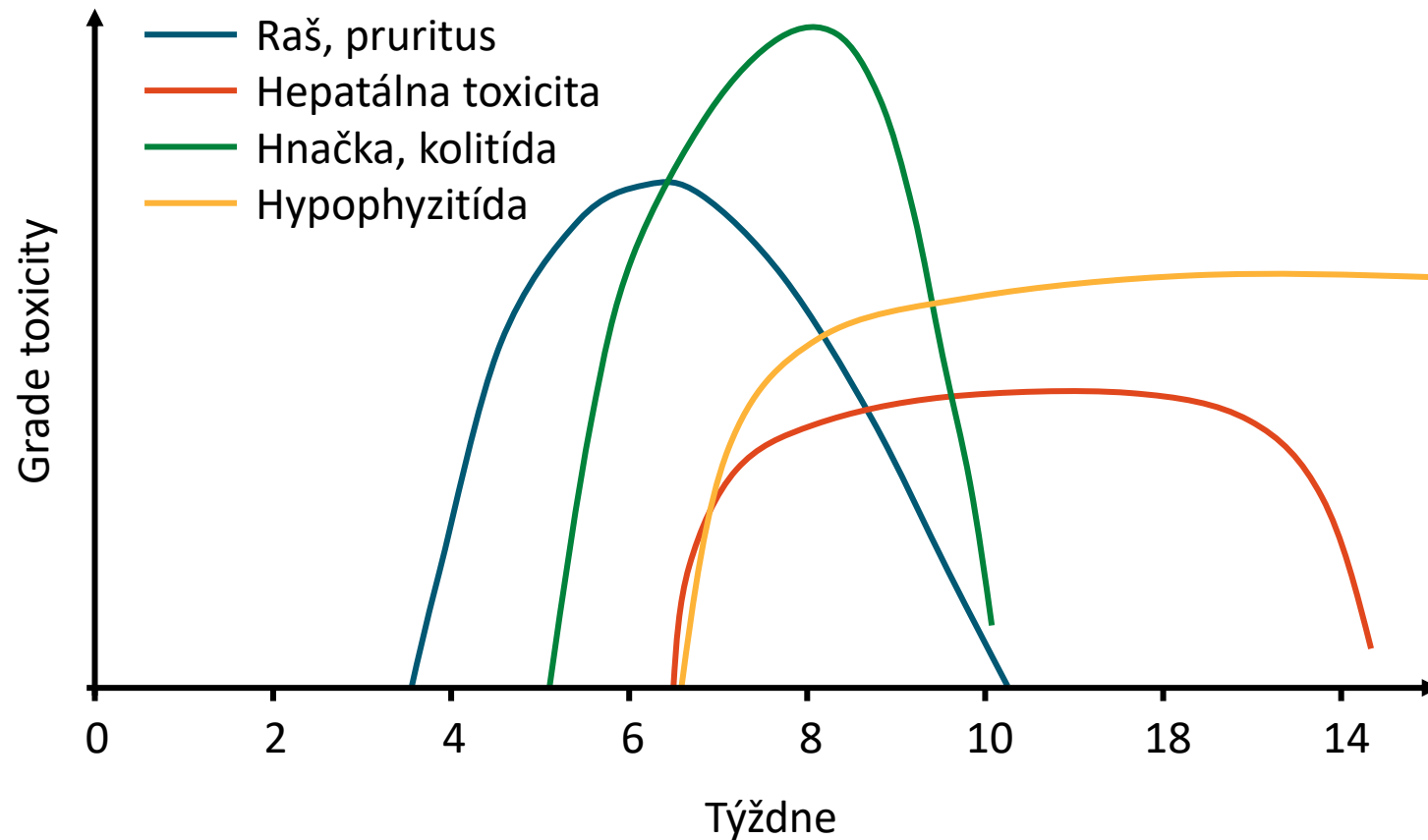
	≤ 16	≤ 32	≤ 48	≤ 64	≤ 80	≤ 96
Stále v štúdiu	453	281	138	26	10	9
Stále v liečbe	298	172	76	11	3	0
Všetci s novou udalosťou	239	34	4	5	0	0
Stále v štúdiu a nová udalosť%	53	12	3	19	0	0

Čas nástupu toxicity grade 3/4 pri kombinácii Nivolumab + Ipilimumab u pokročilého melanómu

- Retrospektívna analýza 448 pacientov s pokročilým melanómom liečených kombináciou Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg x 4



Väčšina IR-AEs je pri liečbe kortikoidmi reverzibilných



IR-AEs sa môžu objaviť aj po ukončení liečby ICIs

- Retrospektívna analýza 64 pacientov s pokročilým melanómom liečených kombináciou Nivolumab + Ipilimumab (od decembra 2014 do januára 2016)
 - 31 pacientov ukončilo liečbu predčasne pre toxicitu
 - U 4/31 (13%) pacientov bola zistená klinicky signifikantne IR-AEs > 16 týždňov po ukončení liečby

Najčastejšie IR-AEs s nutnosťou vyšetrenia na Urgente

- Retrospektívna analýza 628 pacientov na ICI s následným vyšetrením na Urgente v MD Anderson Cancer Center (marec 2011 až február 2016)
 - Z 1 026 návštev, 257 (25.0%) kvôli IR-AEs, s 210 (81.7%) IR-AEs s nutnosťou hospitalizácie

irAE, %	Ipilimumab (n = 186)	Nivolumab (n = 154)	Pembrolizumab (n = 109)	> 1 liek (n = 179)
Hnačka	14.5	8.4	6.4	18.4
Kolitída	7.0	2.6	1.8	7.3
Pneumonitída	3.2	7.1	4.6	4.5
Dermatitída	4.3	4.5	4.6	7.8
Hypophyzitída	4.3	0.6	0	5.0
Hepatitisída	1.1	6.1	1.3	0.9
Thyroiditída	1.6	0.6	0	5.0
Pankreatitída	1.1	1.9	0.9	5.0
Adrenalitída	0.5	1.3	0	1.1

Najzriedkavejšie IR-AEs ($\leq 1.1\%$): nefritída, hematologická toxicita, myokarditída, vaskulitída, očná toxicita

Časté IR-AEs: Obvyklé situácie

IR-AEs	Najčastejší klinický priebeh
Dermatologické ^[1,2]	Makulo - papulárny raš a pruritus, najmä trupu, a v oblasti ramien, so šírením na končatiny, ekzematoidné, lichenoidné, psoriatické, kožné pľuzgiere
Hnačka/kolitída ^[3]	Hnačka, bolesti brucha, nauzea, zvracanie, teploty, strata na váhe
Hepatálne ^[3]	Zvyčajne asymptomatické, iba laboratórne zmeny
Pankreatické ^[1]	Asymptomatické zvýšenie amylázy alebo lipázy, CT a klinické prejavy pankreatitídy, silné bolesti brucha, zvracanie, hypotenzia
Endokrinné ^[3]	Bolesti hlavy, poruchy videnia, únava, zmätenosť, elektrolytová dysbalancia, hlavne hyponatrémia, zmeny nálady

1. NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities. v1. 2019.

2. Sibaud. Am J Clin Dermatol. 2018;19:345. 3. Pickwell-Smith. Br J Hosp Med (Lond). 2018;79:372.

Menej časté IR-AEs: Zriedkavé situácie

IR- AEs	Najčastejší klinický priebeh
Pneumonitída ^[1]	Dyspnoe, kašeľ, teplota, bolesti na hrudníku
Renálna toxicita ^[2]	Zvýšené hladiny kreatinínu, azotémia, poruchy acido bázickej rovnováhy, elektrolytová dysbalancia, poruchy príjmu a výdaja tekutín
Očná toxicita ^[2]	Poruchy videnia, svetloplachosť, svrbenie očí, konjunktivitída
Neurolog. toxicita ^[2]	Progredujúca svalová slabosť, znížené šľachové reflexy, sensoricko motorický deficit, bolesti hlavy, stuhnutosť krku, nauzea a vomits, záchvatové stavy, poruchy reči, depresie
Kardiovaskulárna ^[3]	Generalizovaná únava a slabosť, dyspnoe, edémy, pokles LVEF%
Muskuloskeletálna ^[2]	Bolesti a opuch kĺbov, zápalové prejavy kĺbov, stuhnutosť svalov, prejavy myozitídy, myalgie

1. Pickwell-Smith. Br J Hosp Med (Lond). 2018;79:372. 2. NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities. v1. 2019. 3. Brumbaugh. Cardiol Rev. 2019;27:97.

Všeobecné odporúčania pre zvládnutie IR-AEs

- **Grade 1: Asymptomaticí pacienti alebo mierne symptómy**
 - Starostlivé sledovanie, liečba ICIs ďalej
 - Bez ďalšej medikácie
- **Grade 2: Stredne závažné symptómy**
 - Lokálna liečba alebo non-invazívna intervencia
 - Na zváženie nízke dávky Prednisonu 0,5-1 mg/kg
 - Možnosť opätovného nasadenia liečby ICIs, ak sa toxicita zmierni na grade ≤ 1
- **Grade 3: Závažné, nie život ohrozujúce symptómy**
 - Okamžité zastavenie imunoterapie
 - Hospitalizačná starostlivosť
 - Vyššie dávkovaný Prednison 2 mg/kg
 - Pomalé znižovanie dávky počas 1 mesiaca pri zlepšení toxicity na grade ≤ 1
- **Grade 4: Život ohrozujúce komplikácie**
 - Okamžitá medicínska intervencia za podmienok hospitalizácie na JIS
 - Definitívne ukončenie liečby ICIs

Všeobecné princípy

• **Grade 3 - Imunosupresia**

- Prerušenie podávania ICI, hospitalizácia, konzultácie špecialistov podľa postihnutia orgánového systému
- Systemóve kortikoidy
- Infliximab (anti-TNF α)
- Mycophenolat mofetil
- Tacrolimus
- Iné - plazmaferéza, anti - thymocytárny globulín, IVIG

Kožné reakcie u pacientov liečených ICIs

Grade 3 makulo - papulárny raš



Kožné reakcie u pacientov liečených ICIs

Bulózny pemphigoid, plus makulo papulárny
raš a pľuzgiere (zelené krúžky)



Vaskulitída s nekrózou a livedo na prstoch



Immune-related skin toxicity

Diagnosis and pathology/molecular biology

Summary of recommendations

Any other aetiology of skin problem, such as infection, an effect of another drug or a skin condition linked to another systemic disease, should be ruled out

The severity of the reaction should be evaluated by a careful and thorough physical examination of the skin, including the mucosal areas, and patient's general health status

A biological assessment, including blood cell count and liver and kidney tests, may be required to rule out dermatological emergencies

- In severe cases, ICPi treatment should be permanently discontinued, the patient hospitalised and symptomatic treatment initiated immediately

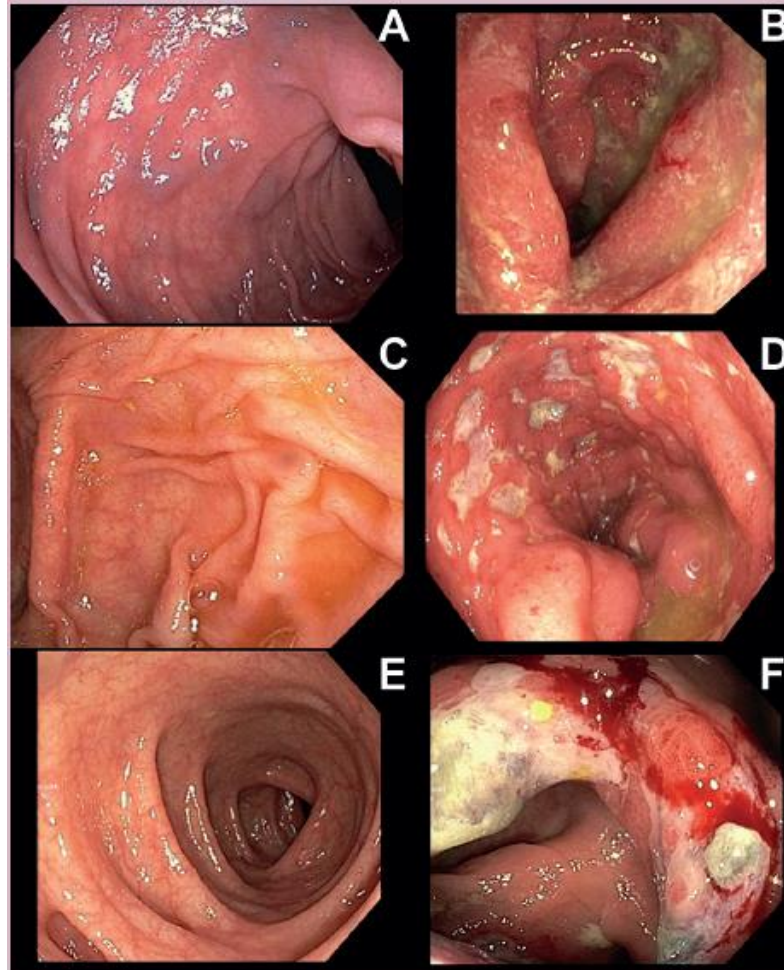
Severity of maculopapular rash should be classified according to the CTCAE version 4.0

Kolitída u pacientov liečených ICIs

Grade 2 hnačka, žiadne abnormality pri kolonoskopii (A)

Grade 3 hnačka, žiadne abnormality pri kolonoskopii (B)

Grade 1 hnačka, žiadne abnormality na colon descendens, (E) a edémy, fragilná mukóza a ulcerácie na colon ascendens (F)



Grade 2 hnačka s edémom, eróziami a fragilnou mukózou (C)

Grade 3 hnačka, chýbanie cievnej kresby, mukóza silne fragilná, početné ulcerácie (D)

Immune related gastrointestinal toxicities

GI toxicity of ICPis – management, follow-up and long-term implications

Summary of recommendations

Management

Non-severe diarrhoea	Treatment with antidiarrhoeals, fluid and electrolyte supplementation, if required, and ICPis can be continued
Persistent grade 2 / severe grade 3–4 / grade 1-2 with alarm symptoms	ICPi discontinuation and initiation of systemic corticosteroids (1 to 2 mg/kg IV daily)
Response to IV corticosteroids	Responding (within 3–5 days): switch to the oral form, treatment tapered over 8–12 weeks Not responding: switch to infliximab 5 mg/kg (unless contraindicated)
Colonic perforation (with or without intra-abdominal abscess)	Emergency subtotal colectomy with ileostomy and endoscopy

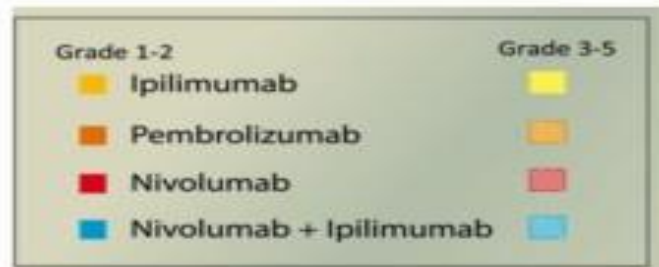
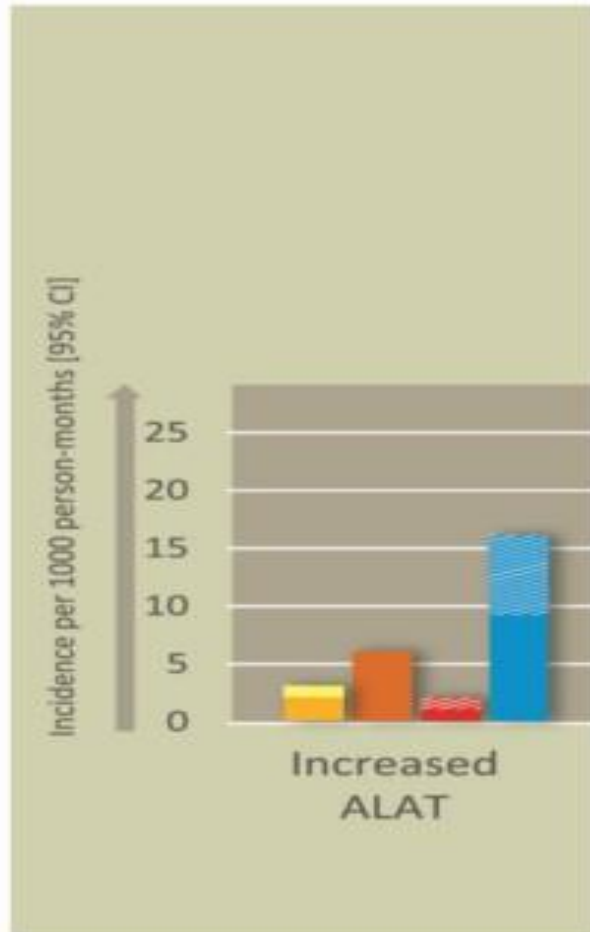
Follow-up and long-term implications

Corticosteroids or infliximab treatment does not affect response and OS of patients treated with ipilimumab

Reintroduction of ICPi in patients previously experiencing enterocolitis is associated with a high risk of relapse - discuss on an individual basis

Hepatitída

- Zvyčajne klinicky asymptomatická
- Vylúčenie vírusovej infekcie
- Auto-protilátky obvykle neprítomné
- Potreba biopsie



Immune related hepatotoxicity

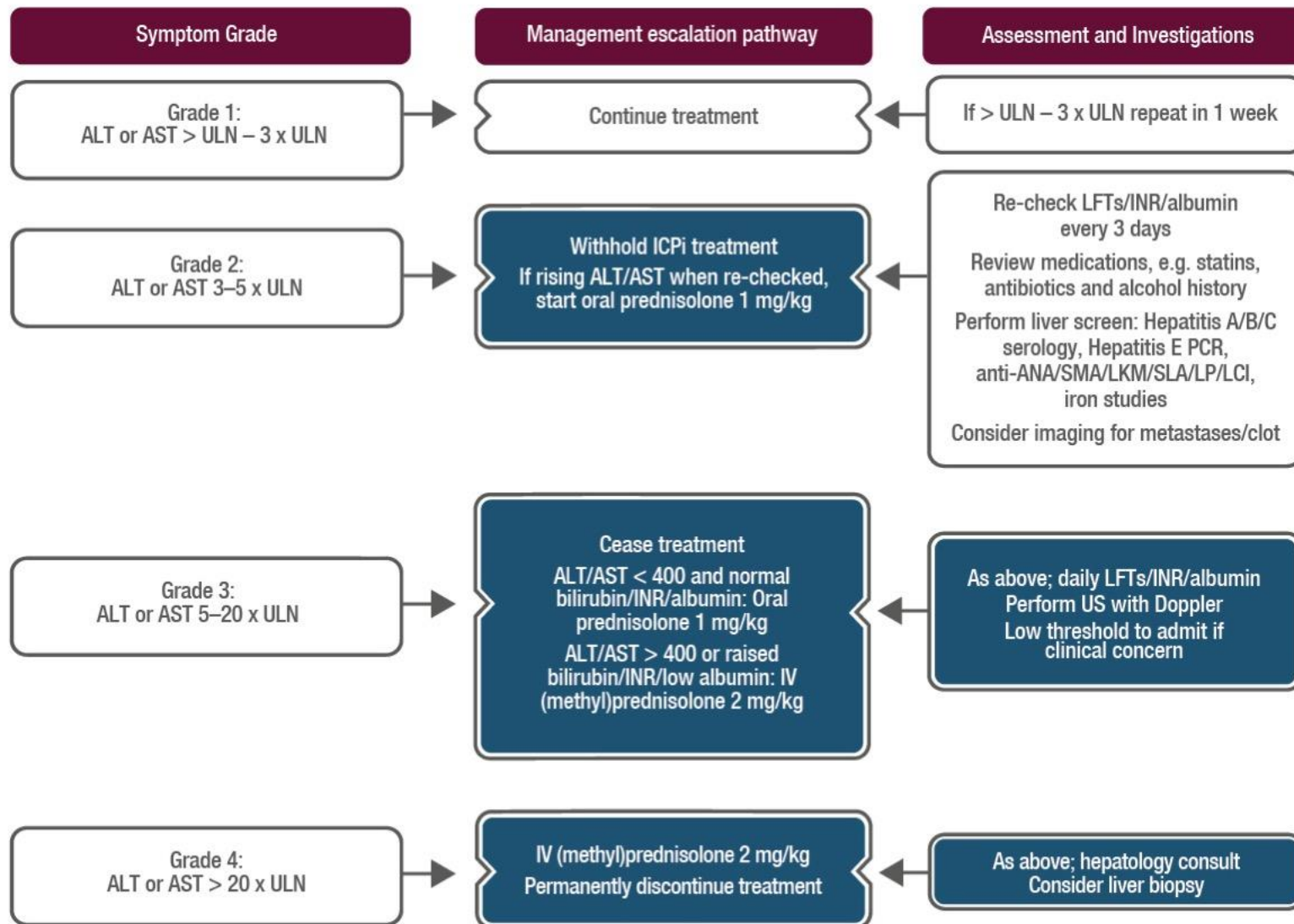
ICPi-related toxicity: Management of hepatitis

Steroid wean:

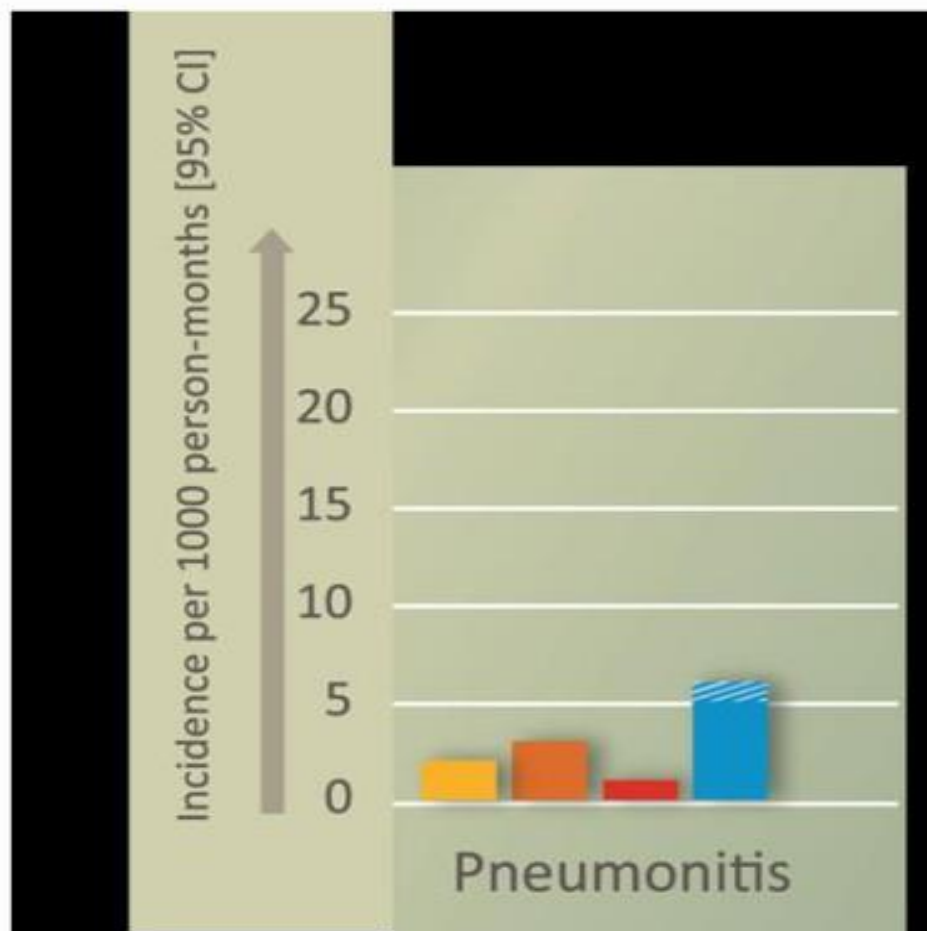
- Grade 2: Once grade 1, wean over 2 weeks; re-escalate if worsening; treatment may be resumed once prednisolone ≤ 10 mg
- Grade 3/4: Once improved to grade 2, can change to oral prednisolone and wean over 4 weeks; for grade 3, re-challenge only at consultant discretion

Worsening despite steroids:

- If on oral change to IV (methyl)prednisolone
- If on IV add MMF 500–1000 mg bid
- If worse on MMF, consider addition of tacrolimus
- A case report has described the use of anti-thymocyte globulin in steroid + MMF-refractory fulminant hepatitis



Pneumonitída



- Častejšie pri liečbe anti-PD1 ako anti-CTLA-4
 - Málokedy závažného grade
 - Potrebné vylúčiť infekciu
- Promptne CT-scan a bronchiálna laváž



Immune related pneumonitis toxicities

Any new respiratory symptom require prompt investigation to formally exclude lung toxicity and all patients presenting with pulmonary symptoms should be assessed by CT

Summary of recommendations	
Radiological features	<ul style="list-style-type: none">• Ground glass opacities• A cryptogenic organising pneumonia-like appearance• Interstitial pneumonia pattern• Characteristics of hypersensitivity pneumonitis
Lung biopsy	Generally not required for patient management, unless there is doubt as to the aetiology of pulmonary infiltrates, when a VATS biopsy is the method of choice
Bronchoscopy with BAL	Supports the identification of infections and is recommended in any symptomatic pneumonia

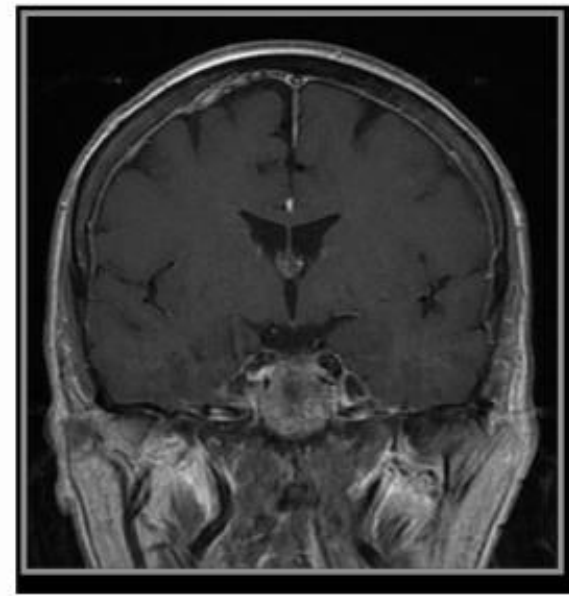
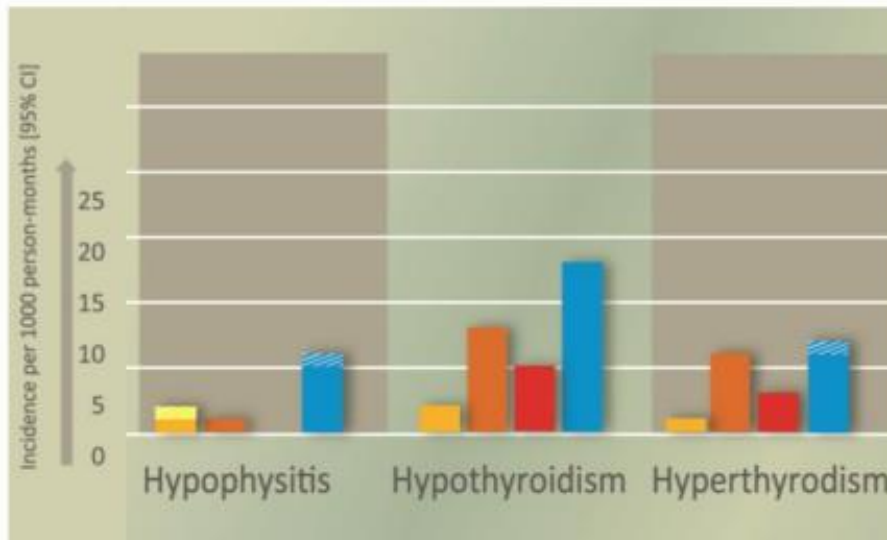
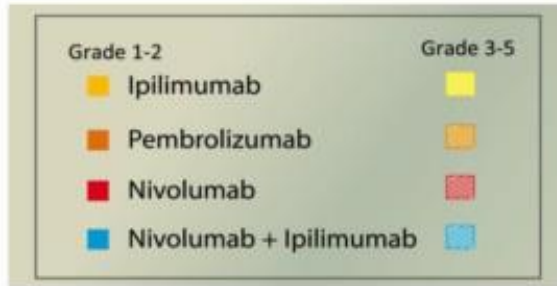
Immune related pneumonitis toxicities

Management of pneumonitis

Summary of recommendations

Immune-related pneumonitis is documented or suspected	Immunosuppressive treatment should be started immediately
When no possibility to rule out infection using bronchoscopy	Oral or IV broad-spectrum antibiotics should be administered in parallel to the immunosuppressive treatment for grade ≥ 3 pneumonitis
Grade 1–2	Oral prednisone 1 mg/kg daily or equivalent with clinical assessment every 2–3 days initially is recommended, with additional radiological assessments for grade 2 pneumonitis, and possible ICPI treatment interruption. Following recovery, steroids should be tapered over 4–6 weeks and ICPI treatment reintroduction delayed until the daily steroid dose is ≤ 10 mg of oral prednisone
Grade 3–4 moderate-to-severe cases	Hospitalisation, treatment with high dose IV (methyl)prednisolone 2–4 mg/kg/day or equivalent and permanent discontinuation of ICPI treatment is recommended <ul style="list-style-type: none">• If there is no improvement after 2 days, additional immunosuppressive strategies, such as infliximab, MMF or cyclophosphamide, are recommended• Steroids should be tapered slowly over at least 6 weeks to prevent recurrence

Endokrinné AEs



- Poruchy funkcie ŠŽ častejšie pri liečbe anti-PD-1 ako CTLA-4
- Hyperfunkcia, ktorá môže byť nasledovaná hypofunkciou
- Hypofyzytída indukuje úplný alebo čiastočný panhypopituitarizmus, častejšie pri liečbe anti-CTLA-4 alebo pri kombinácii CTLA-4 / PD1
- Dlhotrvalá toxicita vyžaduje substitučnú liečbu

Immune related toxicities - endocrinopathies

Type 1 diabetes mellitus

Summary of recommendations

Blood glucose levels should be regularly monitored in patients treated with ICPI in order to detect the emergence of *de novo* DM

Patients with Type 2 DM may develop ketoacidosis, which should be treated according to standard local guidelines

The role of high-dose steroids in preventing total loss of pancreatic beta cells is unclear and is not recommended

C-peptide and antibodies against GAD and islet cells can distinguish between Type 1 and Type 2 DM

Restarting ICPI treatment can be considered once the patient has been regulated with insulin substitution

Rare immune- related toxicities

Neurological toxicity

Summary of recommendations	
Time frame	A range of neurological events have been described with a time of onset from 6 to 13 weeks
Assessment	Progression of the underlying cancer, seizure activity, infection and metabolic derangement should be ruled out as causes and nerve conduction studies and lumbar puncture may assist in diagnosis
Management	<ul style="list-style-type: none">• Early consultation with a neurologist is advised• For all but mild (grade 1) neurological symptoms, ICPI therapy should be withheld until the cause is determined• Prednisolone 0.5–1 mg/kg should be considered for moderate symptoms• High-dose oral prednisolone 1–2 mg/kg or IV equivalent is recommended for significant neurological toxicity• Plasmapheresis or IVIg may be required for the treatment of myasthenia and GBS

Rare immune- related toxicities

Cardiac toxicity

Summary of recommendations

Circumstances	Cardiac side effects have been reported to occur after treatment with ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab and the incidence is higher with the combination of ipilimumab and nivolumab compared with nivolumab alone
Management	<ul style="list-style-type: none">• Early consultation with a cardiologist is recommended• High-dose corticosteroids should be instituted rapidly if ICPI-induced cardiac side effects are suspected• Escalation to other immunosuppressive drugs, such as infliximab, MMF and ATG, is recommended if symptoms do not respond promptly to steroids

Immune related toxicities

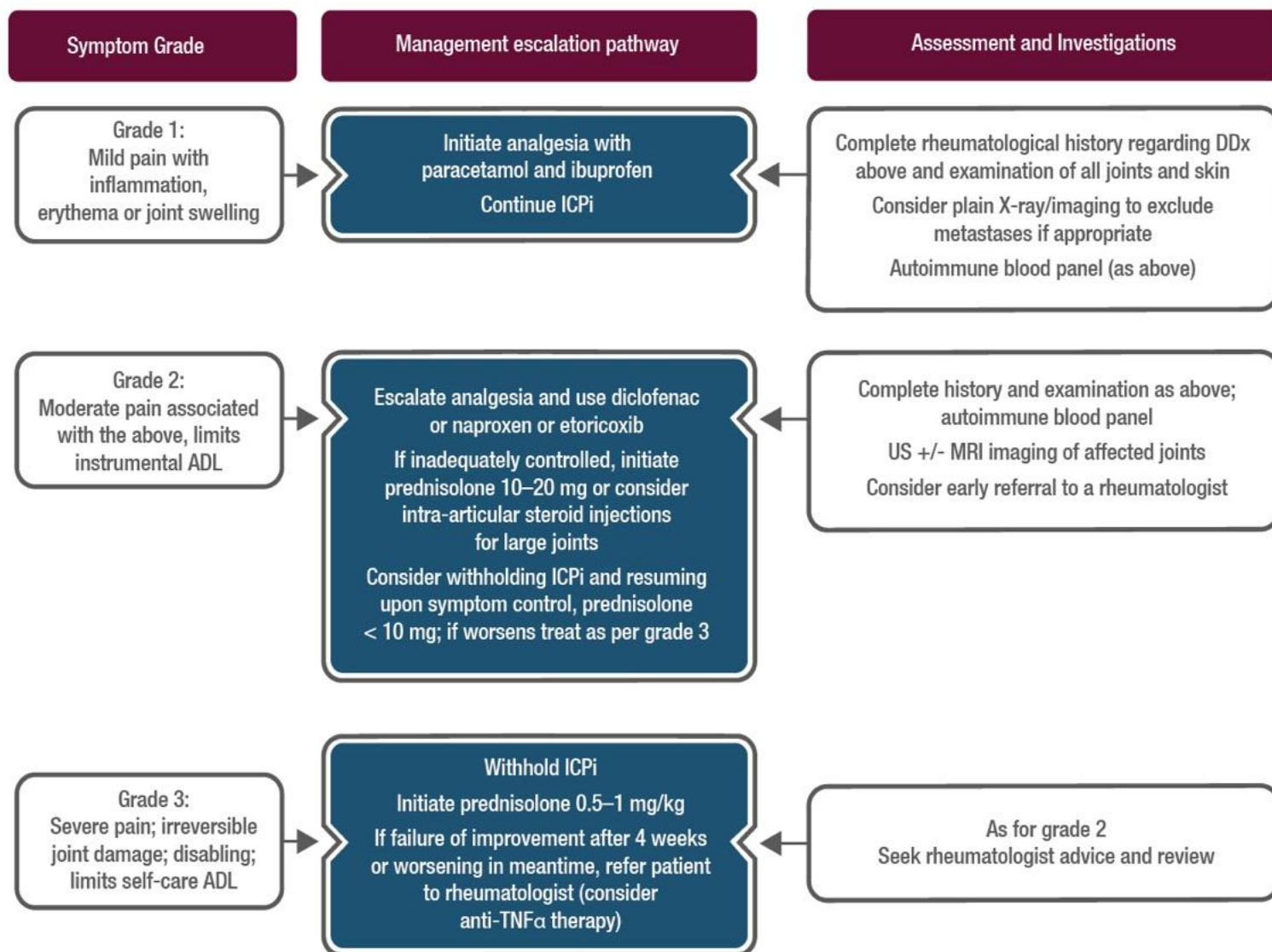
ICPi-related toxicity: Management of arthralgia

Arthralgia: Pain in the joints without associated swelling; may be found in conjunction with myalgia (muscle pain), a common AE

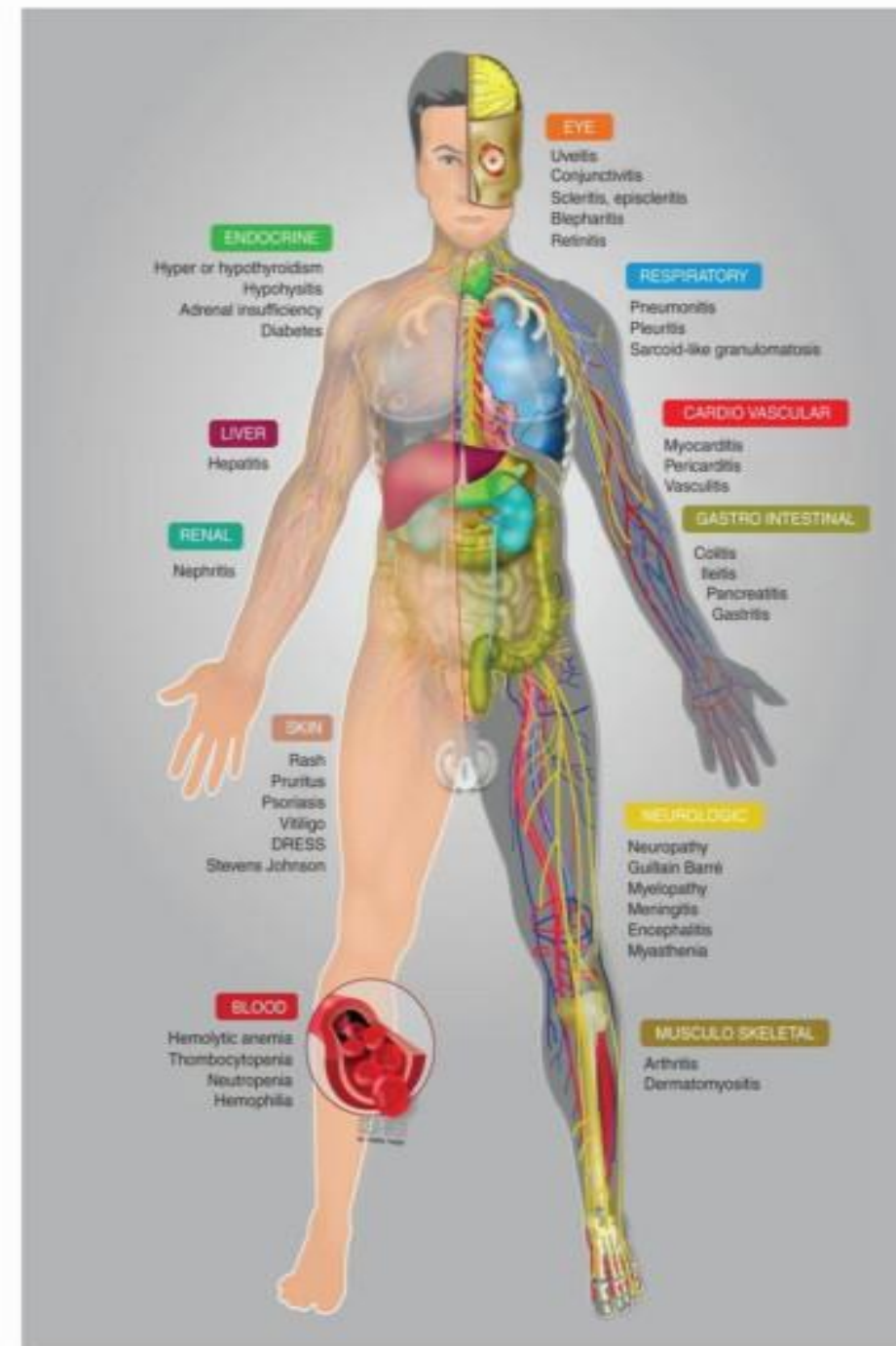
DDx to consider:

- Arthritis (see Figure 14 in the CPG for further tests and management)
- Polymyalgia rheumatica (see arthritis as may present with small joint synovitis)
- Myositis (characterised by tenderness to palpation of muscle)

Due to the paucity of literature on management of this AE, this algorithm serves as a general guide only; seek rheumatology advice if severe symptoms not responding to steroids



**Pre istotu byť pripravený
na neočakávanú
toxicitu, edukovať pacienta,
toxicitu začať
riešiť včas, neváhať
konzultovať
špecialistov a postupovať
podľa guidelines**



Záver 1

- Indikácie liečby ICIs sa rozširujú stále do širšieho spektra nádorov, u mnohých už do 1. línie, udržiavacej liečby, adjuvantnej liečby
- ICIs spôsobujú IR-AEs aktiváciou lymfocytov mimo prostredia nádoru
 - IR-AEs sa môžu vyskytnúť aj po ukončení liečby ICIs
- IR-AEs, ktoré spôsobujú najväžnejšie komplikácie s nutnosťou hospitalizácie na Urgente sú kolitída (a hnačka), pneumonitída, hypophyzitída a dermatitída

Záver 2

- Pacientovi s toxicitou po ICIs sa musí venovať náležitá pozornosť, neprehliadnuť a nepodceňovať symptómy
 - Promptná konzultácia špecialistu podľa postihnutého orgánového systému
 - Manažment podľa závažnosti symptómov, podporná liečba, podávanie kortikoidov v prípade potreby, úprava dávky ICI
 - Riadiť sa odporúčaniami odborných spoločností, ESMO, ASCO, NCCN, ktoré sú voľne dostupné a uľahčujú lekárovi rozhodovanie, na ESMO webe a podobne.

Discover the ESMO Patient Guide Series

Based on the ESMO Clinical Practice Guidelines and designed to assist your patients, their relatives and caregivers to better understand the nature of different types of cancer, evaluate the best available treatment choice and address patient concerns.

Available titles include:

- Immunotherapy-Related Side Effects and their Management
- Survivorship

The ESMO Patient Guides Series is developed in collaboration with EONS and patient organisations, and each title is available in several languages.

