



MANAŽMENT NEŽIADUCICH ÚČINKOV IMUNOTERAPIE

Magdaléna Jablonická

Onkologická klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

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	Sanofi Genzyme
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

PREZENTÁCIU PODPORILA AGENTÚRA

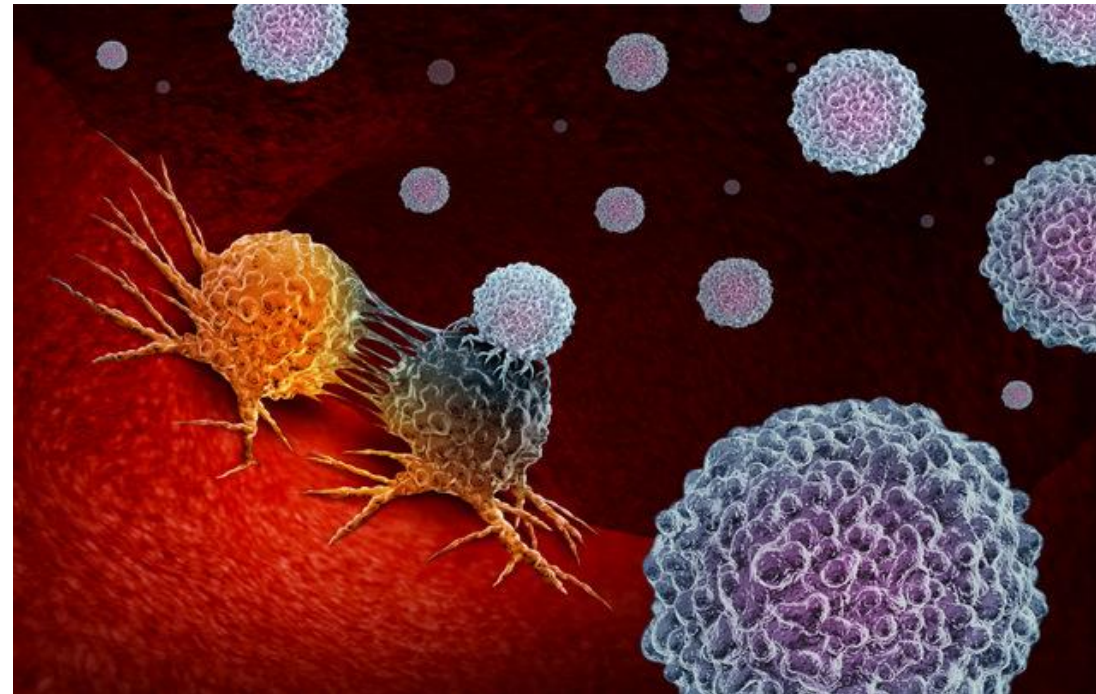
We Make Media Slovakia, s. r. o.



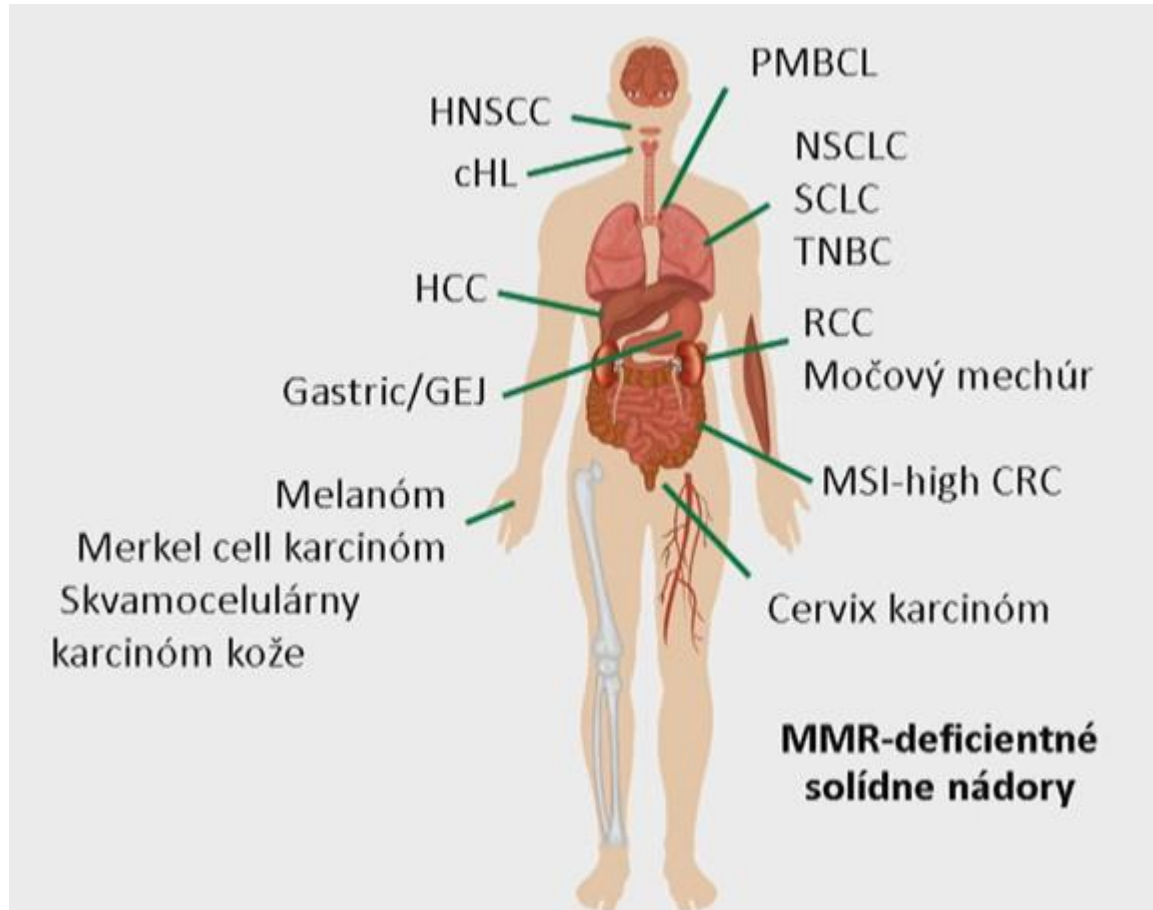
we make media

IMUNOTERAPIA

- rozšírenie terapeutických možností u onkologických pacientov
- najčastejšie založená na protilátkach proti kontrolným bodom imunitnej reakcie
- významné predĺženie prežívania pacientov + kontrola nad ochorením
- nový profil toxicity: imunitne nežiaduce udalosti IR-AEs (immune-related adverse events)



CHECKPOINT INHIBÍTORY – SÚČASNÉ FDA SCHVÁLENÉ INDIKÁCIE

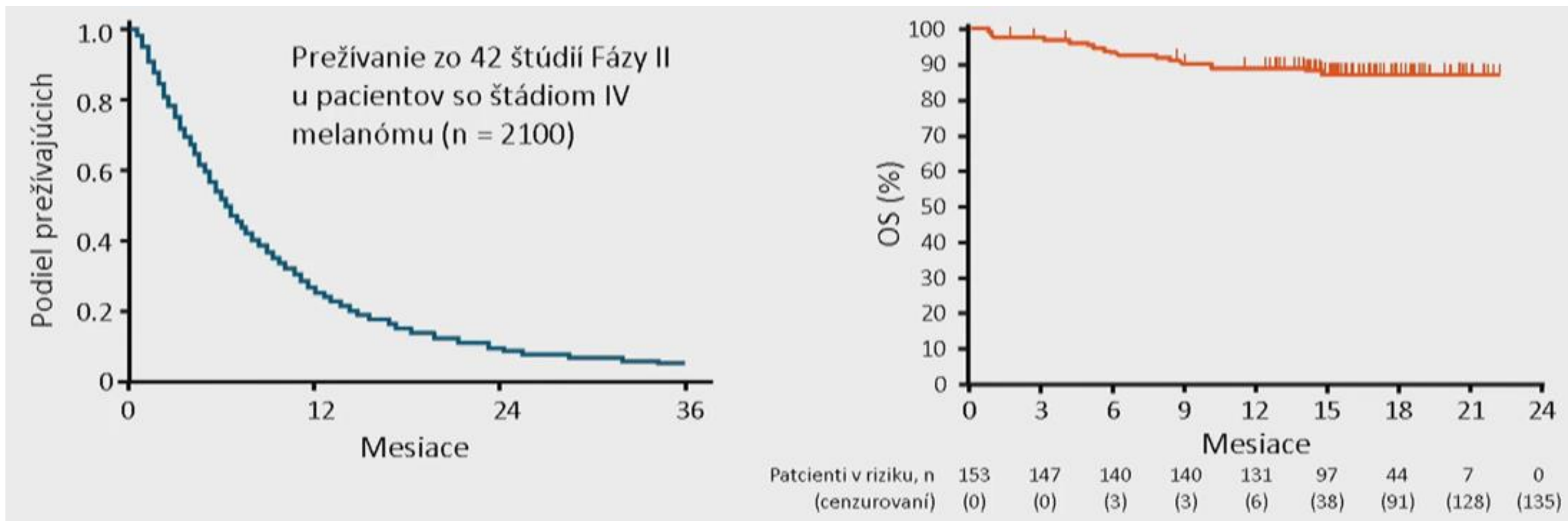


- počty pacientov na ICIs majú stúpajúcu dynamiku
- ICIs: monoterapia, kombinácia s inými ICIs a kombinácia s chemoterapiou aj biologickou liečbou
- používané najprv v neskorších líniách
- aktuálne presun do skorých línií a včasnejších štádií (adjuvantná Rx pri melanóme, maintenance v III štádiu NSCLC, močový mechúr)
- dlhodobo prebiehajúca terapia :
na začiatku sa ICIs podávali najčastejšie počas 2 rokov, resp. do progresie alebo toxicity

CHECKPOINT INHIBÍTORY (ICIs) SIGNIFIKANTNE PREDLŽUJÚ OS



OS pre metastatický melanóm v klinických štúdiách v rokoch 1975 – 2005⁽¹⁾

Pembrolizumab + redukovaný ipilimumab pri metastatickom melanóme v roku 2017⁽²⁾

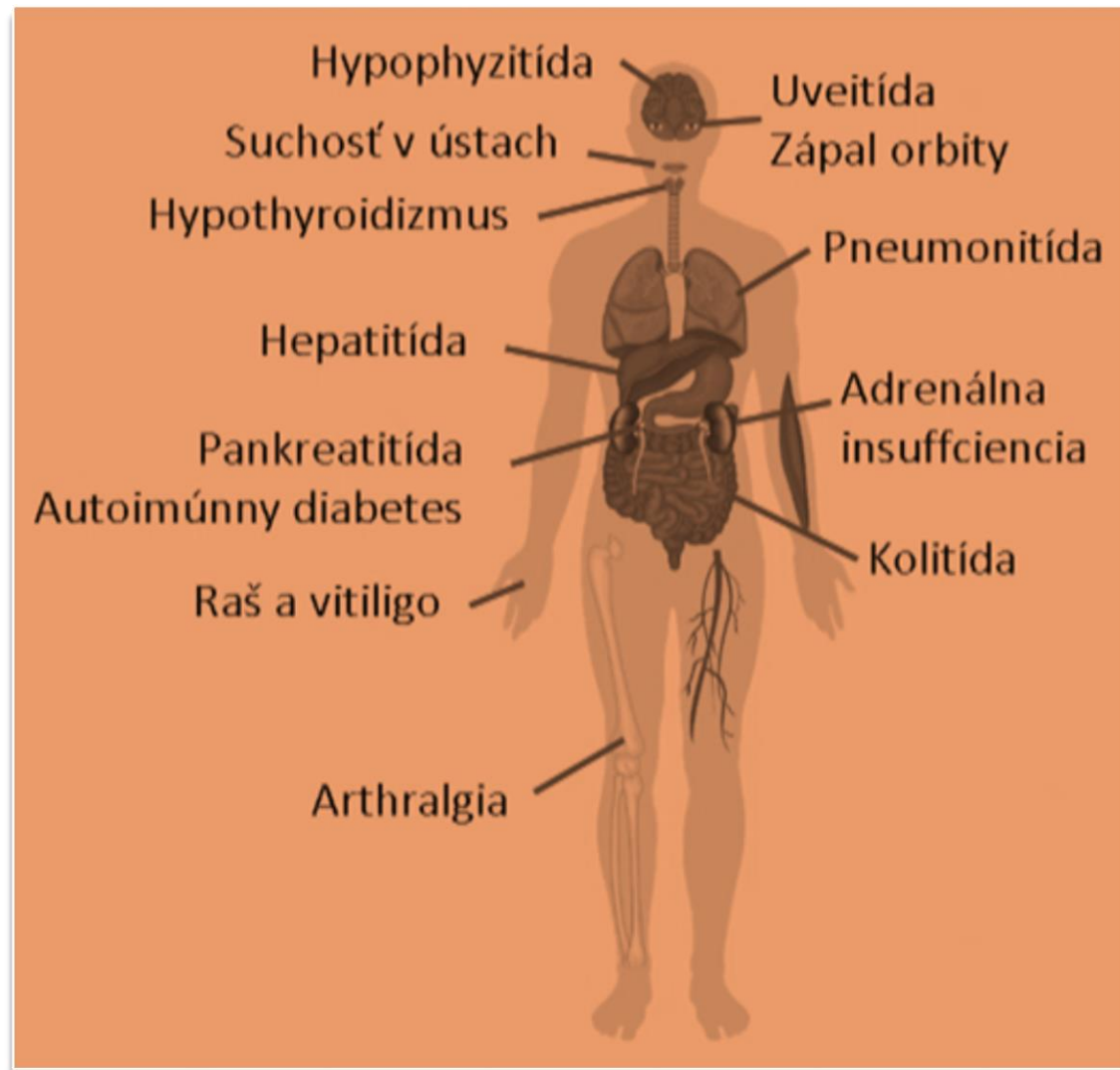
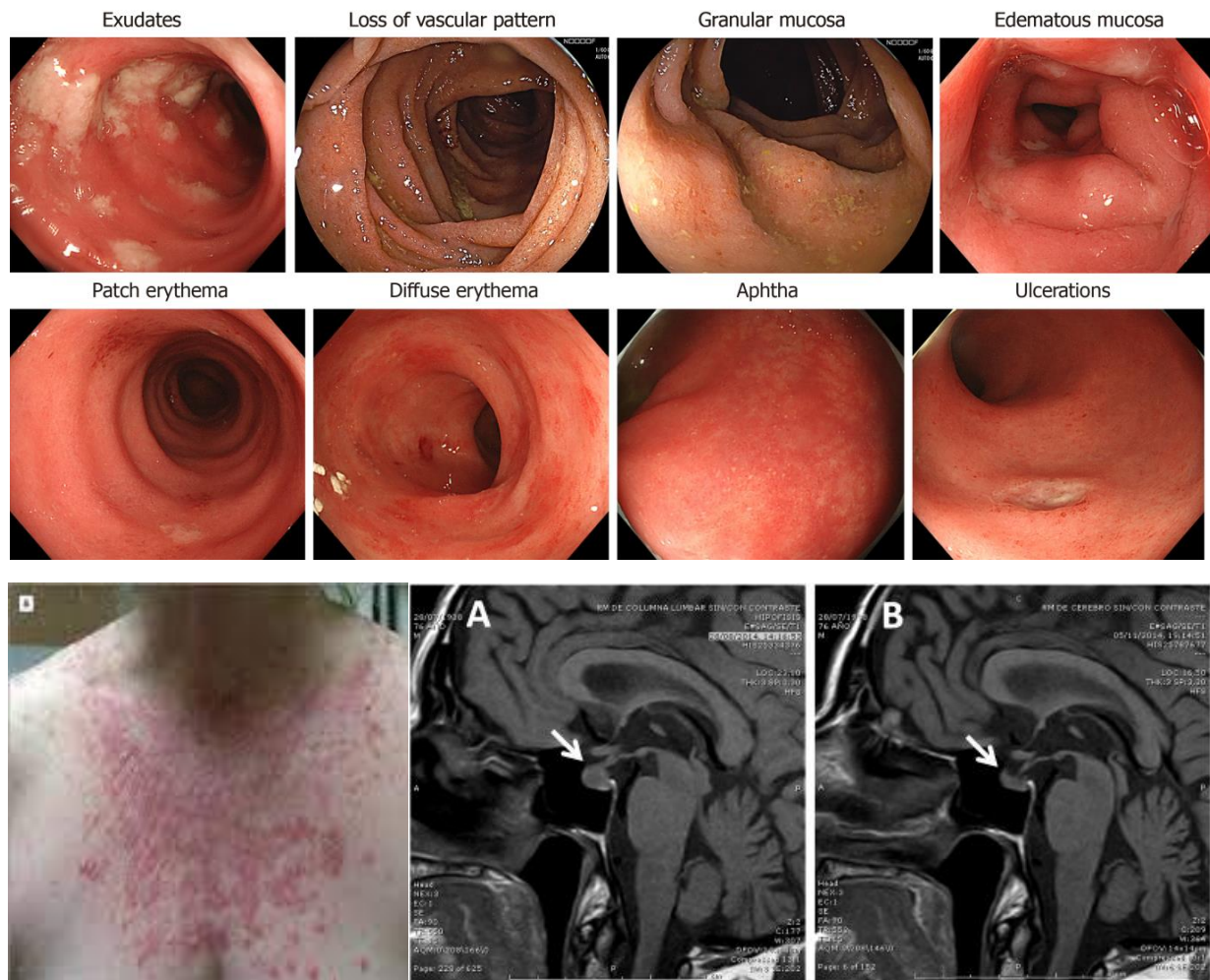


IMUNITNE PODMIENENÉ NEŽIADUCE ÚČINKY (IR-AEs)

- ICIs sú spojené s inou toxicitou ako pri liečbe chemoterapiou alebo cielenej terapii TKI
- môžu postihnúť akýkoľvek systém
- najvyšší výskyt IR-Aes: dermatologické, gastrointestinálne, endokrinné, pneumologické a muskuloskeletálne
- IR-AEs (**I**muno **R**elated – **A**dverse **E**vents)
 - aktivácia nádorových buniek mimo prostredia nádoru
 - prejavy toxicity: obdobné ako pri autoimunitnom ochorení

... manažment: včasná diagnostika príznakov + okamžitý zásah  supresia imunity + imunomodulačná terapia 

NOVÉ SPEKTRUM NEŽIADUCICH ÚČINKOV



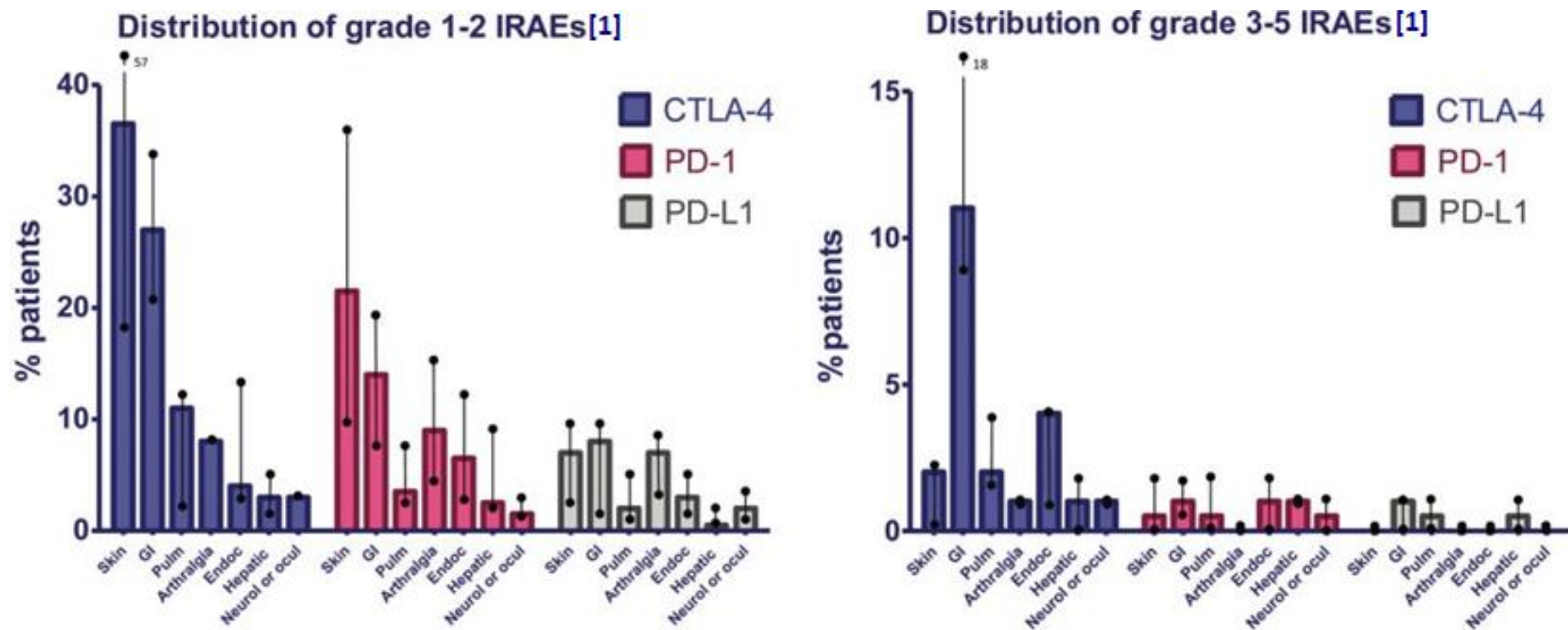
[https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(17\)30321-7/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(17)30321-7/abstract)

Michot. Eur J Cancer. 2016; 54:139. Robert. ASCO 2017.

https://www.mascc.org/assets/2018_Meeting_Files/Sat30/Strauss_3/1128_Choi_Strauss%203_Sat.pdf

Nishida T, Iijima H, Adachi S. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea/colitis: Endoscopic and pathologic findings. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2019; 10(2): 17-28 [PMID: 31559106 DOI: 10.4291/wjgpt.v10i2.17]

FREKVENCIA IR-AES PRI ICIS MONOTERAPII



- Incidencia rôznych IR-AEs je pri rôznych nádoroch odlišná⁽²⁾
 - Retrospektívna analýza zistila v rámci liečby viacerých nádorov celkovú incidenciu kolitídy v 6 % a pneumonitídy v 3,84 % pacientov.
 - Kolitída bola pozorovaná najčastejšie pri melanómoch ($p = 0,016$), pneumonitída najčastejšie pri NSCLC ($p = 0,004$).

NAJČASTEJŠIE IR-AES S NUTNOSŤOU VYŠETRENIA NA URGENTE

- Retrospektívna analýza 628 pacientov na ICIs s následným vyšetrením na urgentnom príjme v MD Anderson Cancer Center (marec 2011 až február 2016)
 - z 1 026 návštev bolo 257 (25 %) kvôli IR-AEs s nutnosťou hospitalizácie

IR-AEs, %	Ipilimumab (n = 186)	Nivolumab (n = 154)	Pembrolizumab (n = 109)	> 1 liek (n = 179)
Hnačka	14,5	8,4	6,4	18,4
Kolitída	7	2,6	1,8	7,3
Pneumonitída	3,2	7,1	4,6	4,5
Dermatitída	4,3	4,5	4,6	7,8
Hypofyzitída	4,3	0,6	0	5
Hepatitisída	1,1	6,1	1,3	0,9
Tyroiditída	1,6	0,6	0	5
Pankreatitída	1,1	1,9	0,9	5
Adrenalitída	0,5	1,3	0	1,1

IR-AEs: NAJBEŽNEJŠIE SITUÁCIE

IR-AEs	Najčastejší klinický priebeh
Dermatologické ^(1, 2)	Makulo-papulárny raš a pruritus, najmä trupu a v oblasti ramien so šírením na končatiny, ekzematooidné, lichenoidné, psoriatické, kožné plúzgiere
Hnačka/kolitída ⁽³⁾	Hnačka, bolesti brucha, nauzea, zvracanie, teploty, strata hmotnosti
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.

IR-AEs: ZRIEDKAVÉ SITUÁCIE

IR-AEs	Najčastejší klinický priebeh
Pneumonitída ⁽¹⁾	Dyspnoe, kašeľ, teplota, bolesti na hrudníku
Renálna toxicita ⁽²⁾	Zvýšenie hladiny kreatinínu, azotémia, poruchy acidobázickej rovnováhy, elektrolytová dysbalancia, poruchy príjmu a výdaja tekutín
Očná toxicita ⁽²⁾	Poruchy videnia, svetloplachosť, svrbenie očí, konjunktivitída
Neurologická toxicita ⁽²⁾	Progredujúca svalová slabosť, znížené šľachové reflexy, sensoricko-motorický deficit, bolesti hlavy, stuhnutosť krku, nauzea a vomitus, 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

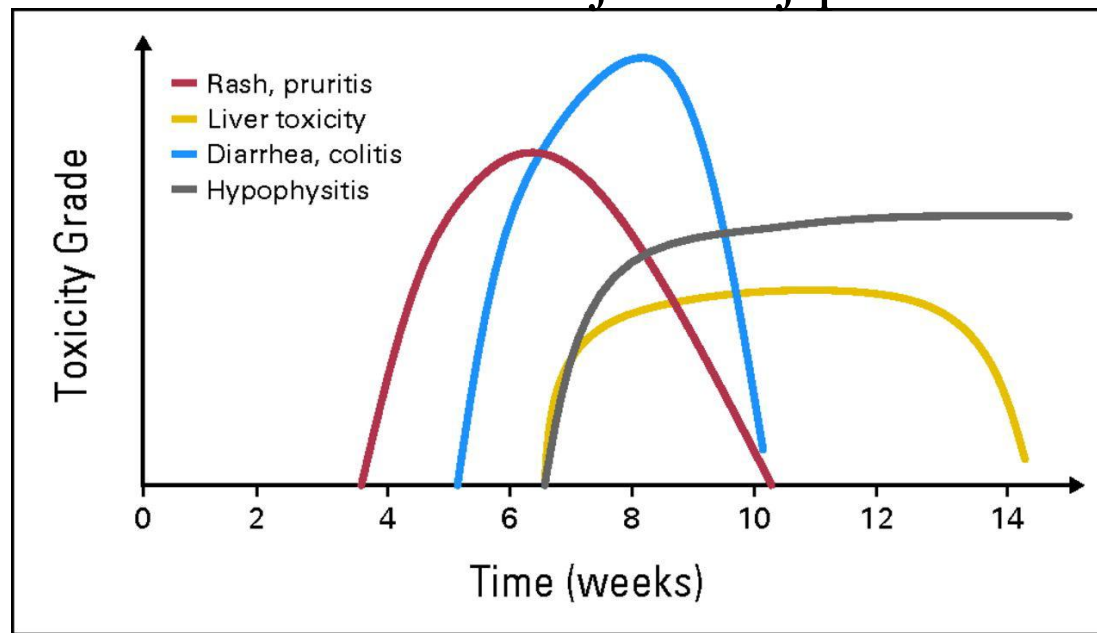
1. Pickwell-Smith. Br J Hosp Med (Lond). 2018; 79:372.

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

3. Brumbaugh. Cardiol Rev. 2019; 27:97.

VÄČŠINA IR-AES JE PRI LIEČBE KORTIKOIDMI REVERZIBILNÁ

- majoritná časť imunitne nežiaducich udalostí je zvrátiteľná kortikoterapiou
- IR-AEs sa môžu objaviť aj po ukončení terapie



ODPORÚČANIA NA ZVLÁDNUTIE IR-AEs

Grade 1: Asymptomatickí alebo mierne symptomatickí pacienti

Grade 2: Stredne závažné symptómy

Grade 3: Závažné, nie život ohrozujúce komplikácie

Grade 4: Život ohrozujúce komplikácie

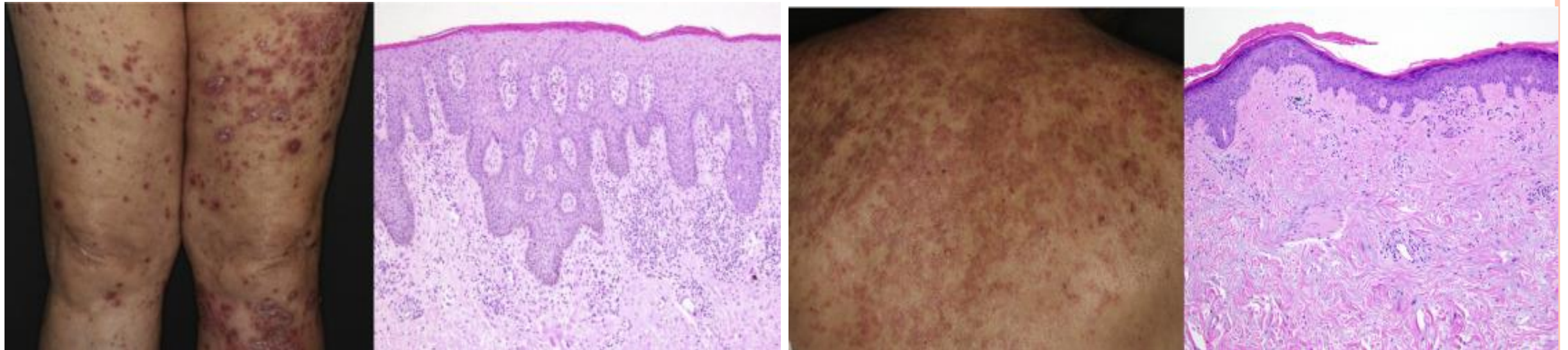
Stupeň imunitnej podmienenej nežiaducej reakcie (CTCAE)	Indikácia kortikosteroidov	Doplňujúce údaje
1		
2	<ul style="list-style-type: none">• kortikosteroidy nie sú zvyčajne indikované	<ul style="list-style-type: none">• pokračujte v imunoterapii
3	<ul style="list-style-type: none">• ak sú indikované, začnite s dávkou prednizónu 0,5 – 1 mg/kg/deň per os, ak pacient môže užívať perorálne lieky• ak si vyžaduje IV podanie, začnite s dávkou metylprednizolón 0,5 – 1 mg/kg/deň IV• ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, zvýšte dávkou kortikosteroidu na 2 mg/kg/deň• len čo sa nežiaduce reakcie upravia na stupeň 0 – 1, začnite vysadzovať steroidy v priebehu 4 – 6 týždňov	<ul style="list-style-type: none">• oddiaľte podanie imunoterapie počas užívania kortikosteroidov• pokračujte v imunoterapii, len čo sa nežiaduce reakcie upravia na 0. – 1. stupeň a vysadia sa kortikoidy, pridajte inhibitor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity
4	<ul style="list-style-type: none">• začnite s prednizónom 1 – 2 mg/kg/deň (alebo ekvivalentnou dávkou metylprednizolónu)• ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, pridajte ďalšie/alternatívne imunosupresívum• len čo sa nežiaduce udalosti upravia na ≤ stupeň 1, začnite vysadzovanie steroidov počas 4 – 6 týždňov• poskytnite podpornú liečbu podľa potreby	<ul style="list-style-type: none">• oddiaľte imunoterapiu, ak sa symptómy nezlepšia počas 4 – 6 týždňov, prerušte imunoterapiu• zvažte intravenózne kortikoidy• pridajte inhibitor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity• pridajte profylaxiu PCP (pneumocystovej pneumónie), ak sa očakáva imunosupresia viac ako 3 týždne (> 30 mg prednizónu alebo ekvivalentu/deň)
4	<ul style="list-style-type: none">• začnite s liečbou prednizónom 1 – 2 mg/kg/deň (alebo ekvivalentnou dávkou metylprednizolónu)• ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, pridajte ďalšie/alternatívne imunosupresívum, napr. infliximab• poskytnite podpornú liečbu podľa potreby	<ul style="list-style-type: none">• prerušte imunoterapiu• pokračujte s intravenóznymi kortikoidmi• pridajte inhibitor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity• pridajte profylaxiu PCP (pneumocystovej pneumónie), ak sa očakáva imunosupresia viac ako 3 týždne (> 30 mg prednizónu alebo ekvivalentu/deň)

Poznámka: Pri steroidných refraktérnych prípadoch a/alebo, ak je žiaduce šetriť kortikosteroidy, manažment by mal byť koordinovaný so špecialistami

1. Puzanov I, et. Al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. 2017.
2. Leskova J. Nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment. Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):102-107

DERMATOTOXICITA U PACIENTOV LIEČENÝCH ICIs

- 30 – 40 % pacientov užívajúcich inhibítory PD-1/PD-L1 a približne v 50 % pacientov liečených ipilimumabom
- väčšina zvládnuteľná a nezávažná
- rarity ohrozujúce život: Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN)
- terapia: emolienciá, antihistaminiká, kortikosteroidy topicky /i. v. pri závažných stavoch/konzult DERM



KOŽNÉ REAKCIE U PACIENTOV LIEČENÝCH ICIs



Akrálna vaskulitída



Bulózne pemfigo



GASTROINTESTINÁLNA TOXICITA U PACIENTOV LIEČENÝCH ICIs

Grade 2: hnačka, žiadne abnormality pri kolonoskopii (A)

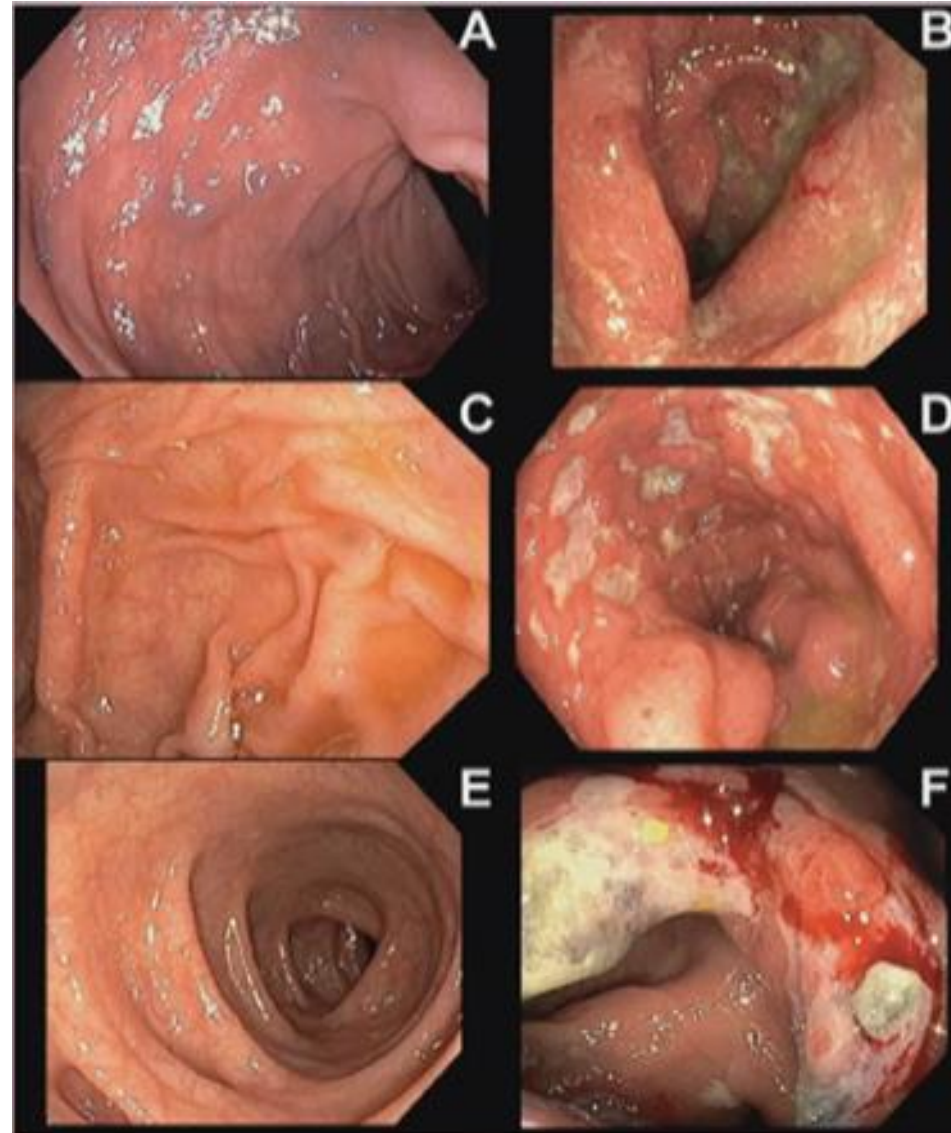
Grade 2: hnačka s edémom, eróziami a fragilnou mukózou (B)

Grade 3: hnačka, žiadne abnormality pri kolonoskopii (C)

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

Grade 1: hnačka, žiadne abnormality na colon descendens (E)

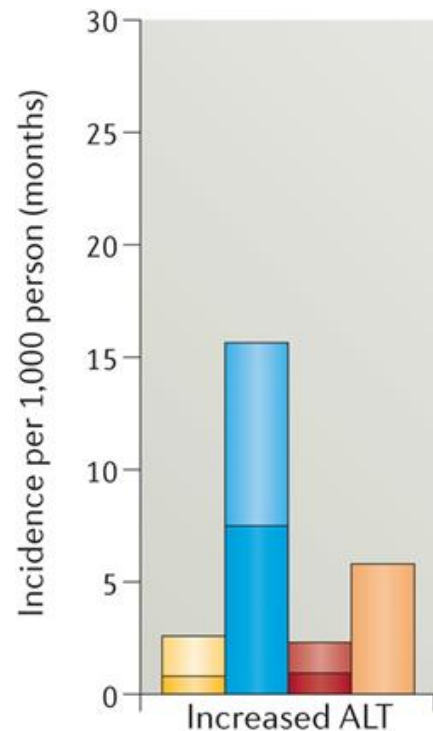
Grade 1: hnačka, edémy, fragilná mukóza a ulcerácie na colon ascendens (F)



ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES – GIT TOXICITA

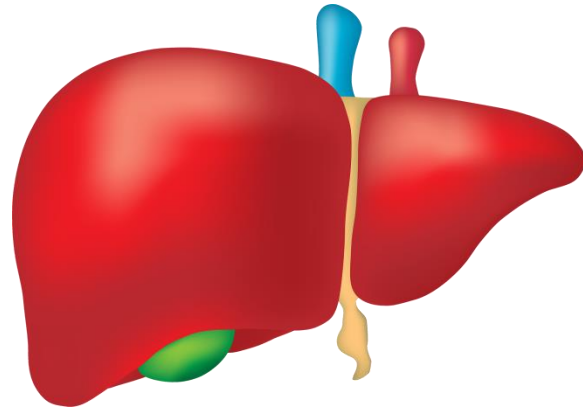
- nezávažné diarrhoe: antidiaroidiká, hydratácia, suplementácia mineralogramu, pokračovanie v ICIs
- perzistujúce grade II diarrhoe, závažné diarrhoe grade III/IV: prerušenie terapie ICIs, systémové kortikoidy
- odpoveď na liečbu i. v. kortikoidmi:
 - respondér do 3 – 5 dní: prechod na p. o. formu kortikoidov, postupná redukcia v trvaní 8 – 12 týždňov
 - non-respondér: infliximab 5 mg/kg
- u pacientov s epizódou enterokolitídy je po návrate ICIs vysoké riziko jej rekurencie

HEPATITÍDA



Grade 1-2 in light colours and grade 3-5 in darker colours

Ipilimumab Ipilimumab + Nivolumab Nivolumab Pembrolizumab



- zvyčajne klinicky asymptomatická
- elevácia hepatálnych enzýmov
- nutné vylúčenie vírusovej etiológie
- auto-protilátky obvykle neprítomné
- bioptizácia procesu
- kortikoidy, mykofenolát mofetil

Immune related hepatotoxicity

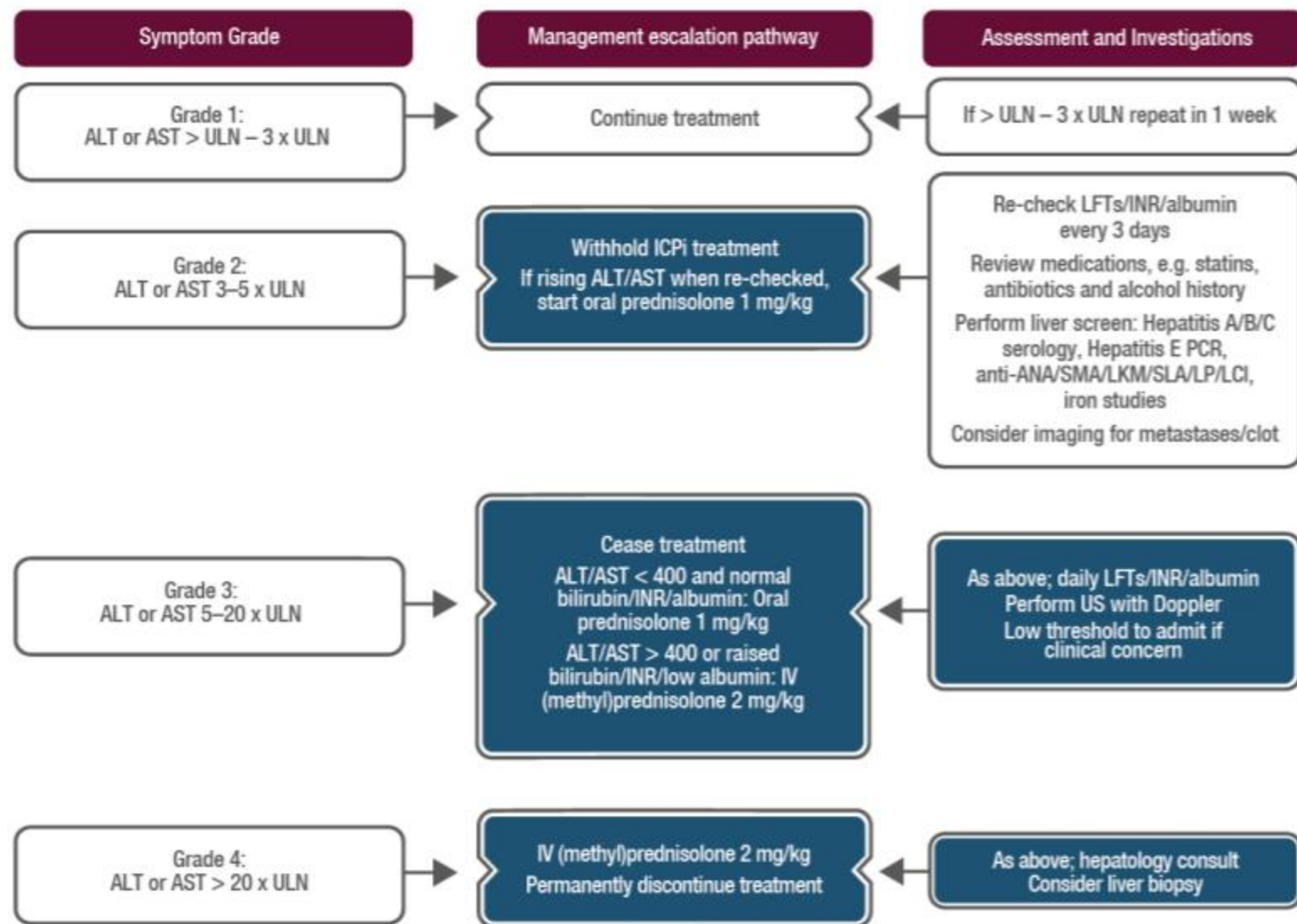
ICPi-related toxicity: Management of hepatitis

Steroid wean:

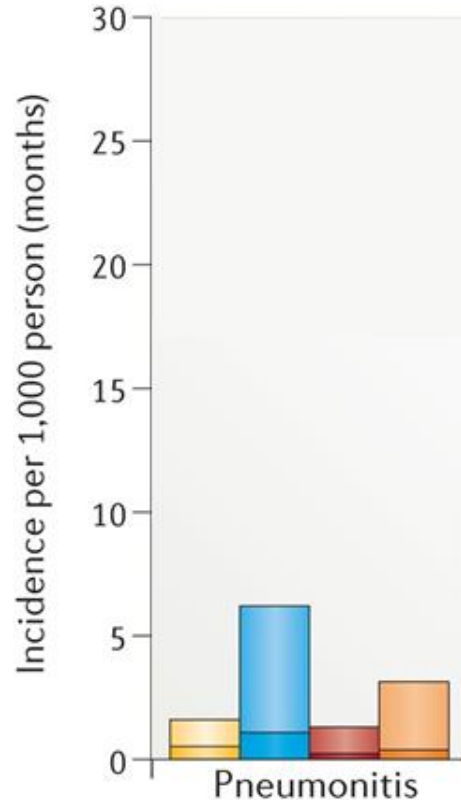
- Grade 2: Once grade 1, wean over 2 weeks; re-escalate if worsening; treatment may be resumed once prednisolone ≤ 10 mg
- Grade 3/4: Once improved to grade 2, can change to oral prednisolone and wean over 4 weeks; for grade 3, re-challenge only at consultant discretion

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

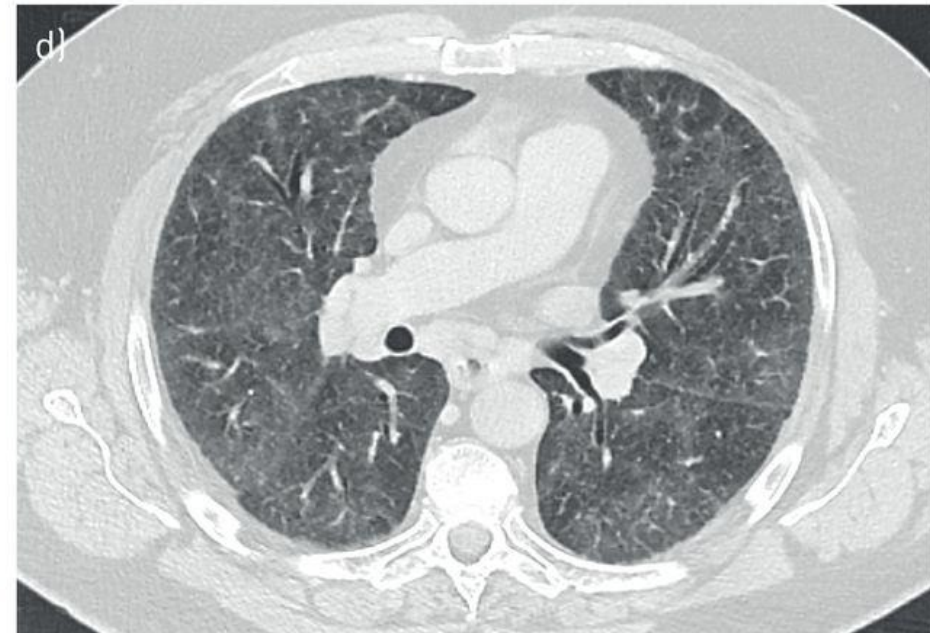
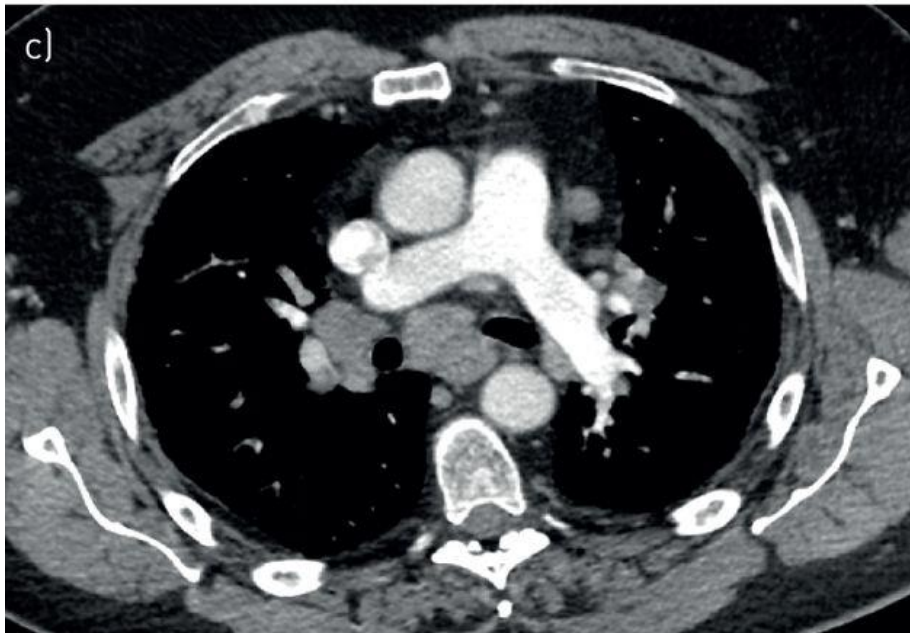
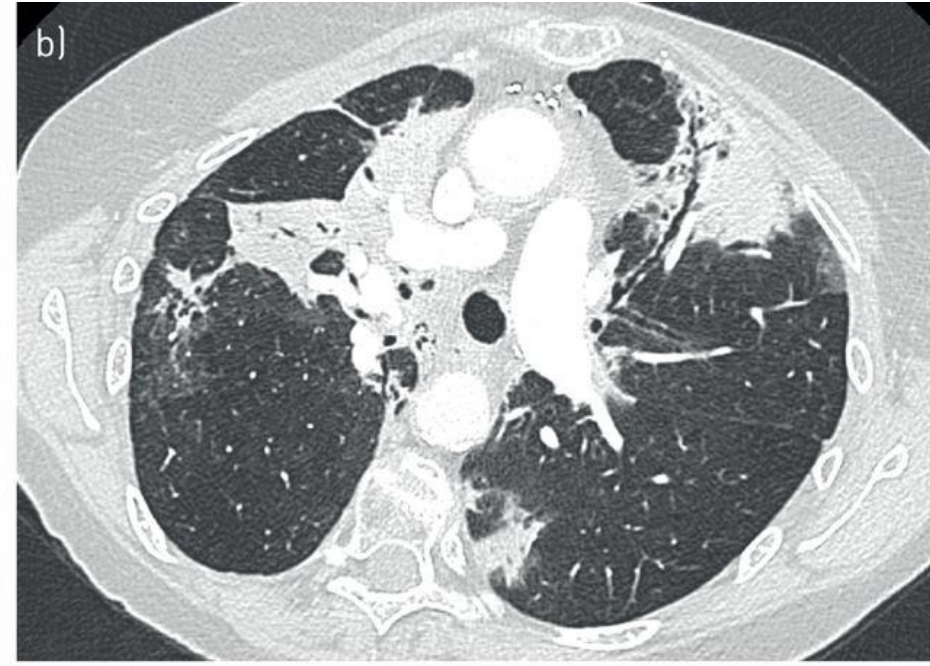
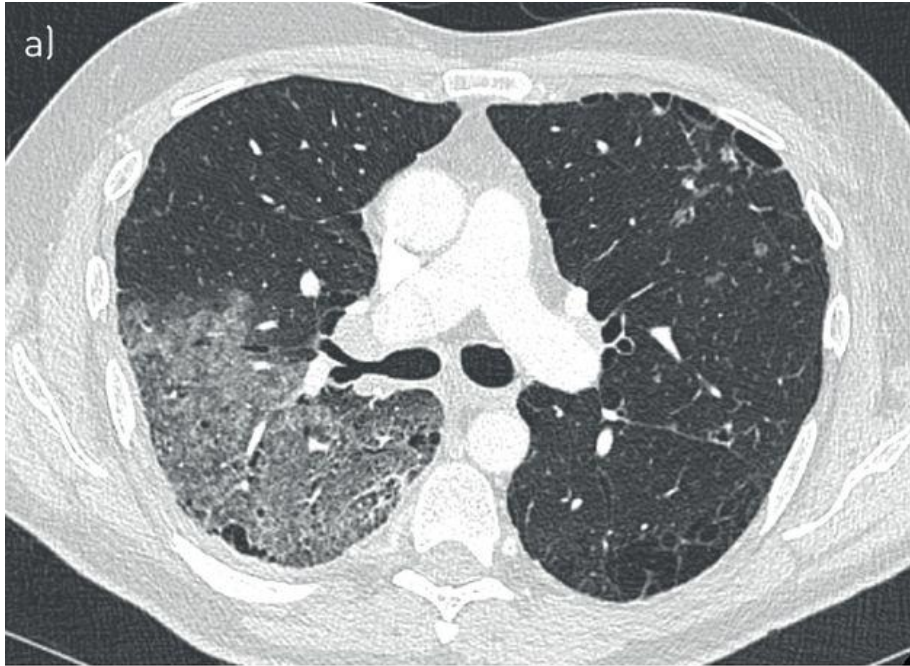


Grade 1-2 in light colours and grade 3-5 in darker colours



- častejšie pri liečbe anti-PD-1 ako pri anti-CTLA-4
- zriedkavo je závažná
- nutné vylúčiť infekciu: CT + bronchoskopia
- pneumonitída grade I + II: ambulantná terapia
- liečba: vynechanie ICI pri všetkých stupňoch

ICIs indukovaná pneumonitída (a + b) a sarcoid-like granulomatóza (c + d)



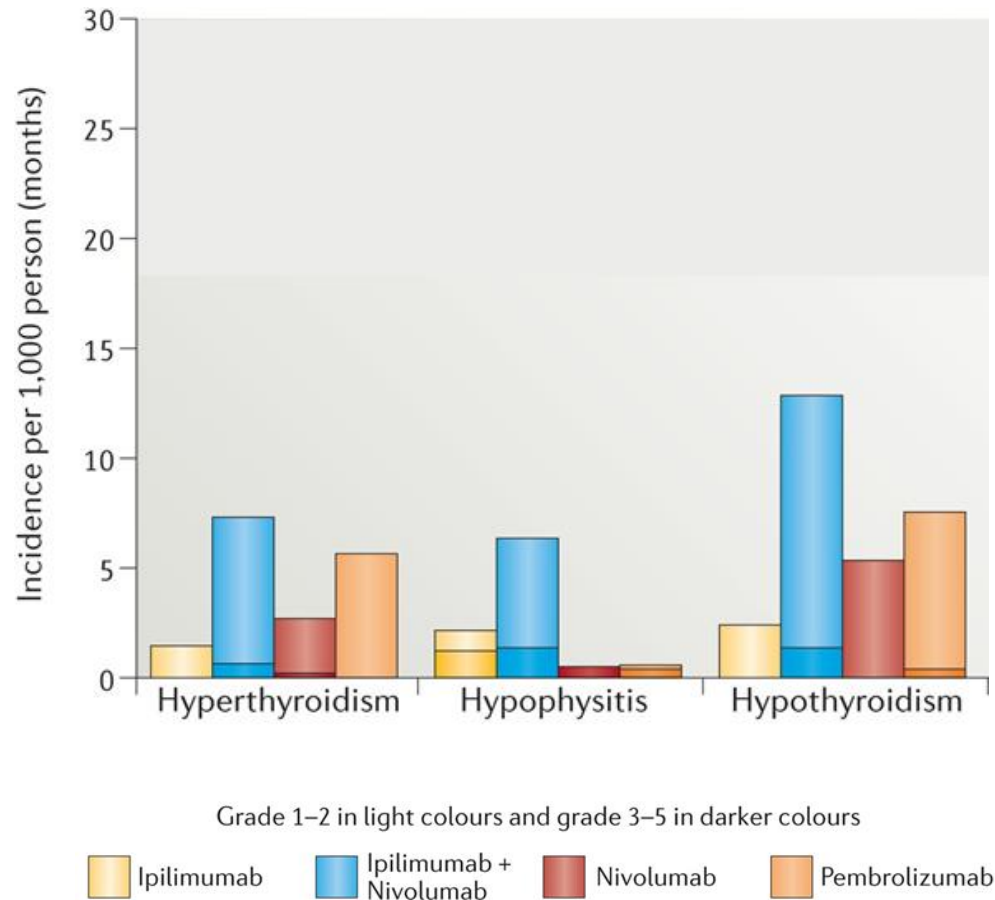
Immune related pneumonitis toxicities

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

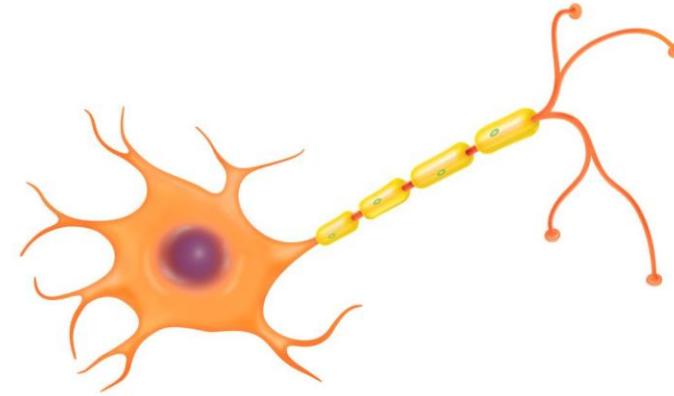


- endokrinopatie: častejšie pri liečbe anti-PD-1 ako anti-CTLA-4
- hypofyzitída: indukuje úplný alebo čiastočný panhypopituitarizmus, častejšie pri liečbe anti-CTLA-4 alebo pri kombinácii CTLA-4/PD-1
- pri hypofyzitíde: MR vyšetrenie + hladiny hormónov
- substitučná hormonálna liečba
- diabetes mellitus: monitoring hladiny glukózy: záchyt de novo DM, pacienti DM 2. typu: možný rozvoj ketoacidózy
- nevyhnutná spolupráca s endokrinológom

VZÁCNÉ DRUHY ICI-INDUKOVANEJ TOXICITY

o neurologická toxicita

- začiatok toxicity 6 – 13 týždňov od začatia terapie
- okrem toxicity grade I – pozastavenie terapie, kým sa neobjasní etiológia ťažkostí
- kortikoterapia, plasmaferéza pre myelatheniu gravis
- konzultácia s neurológom



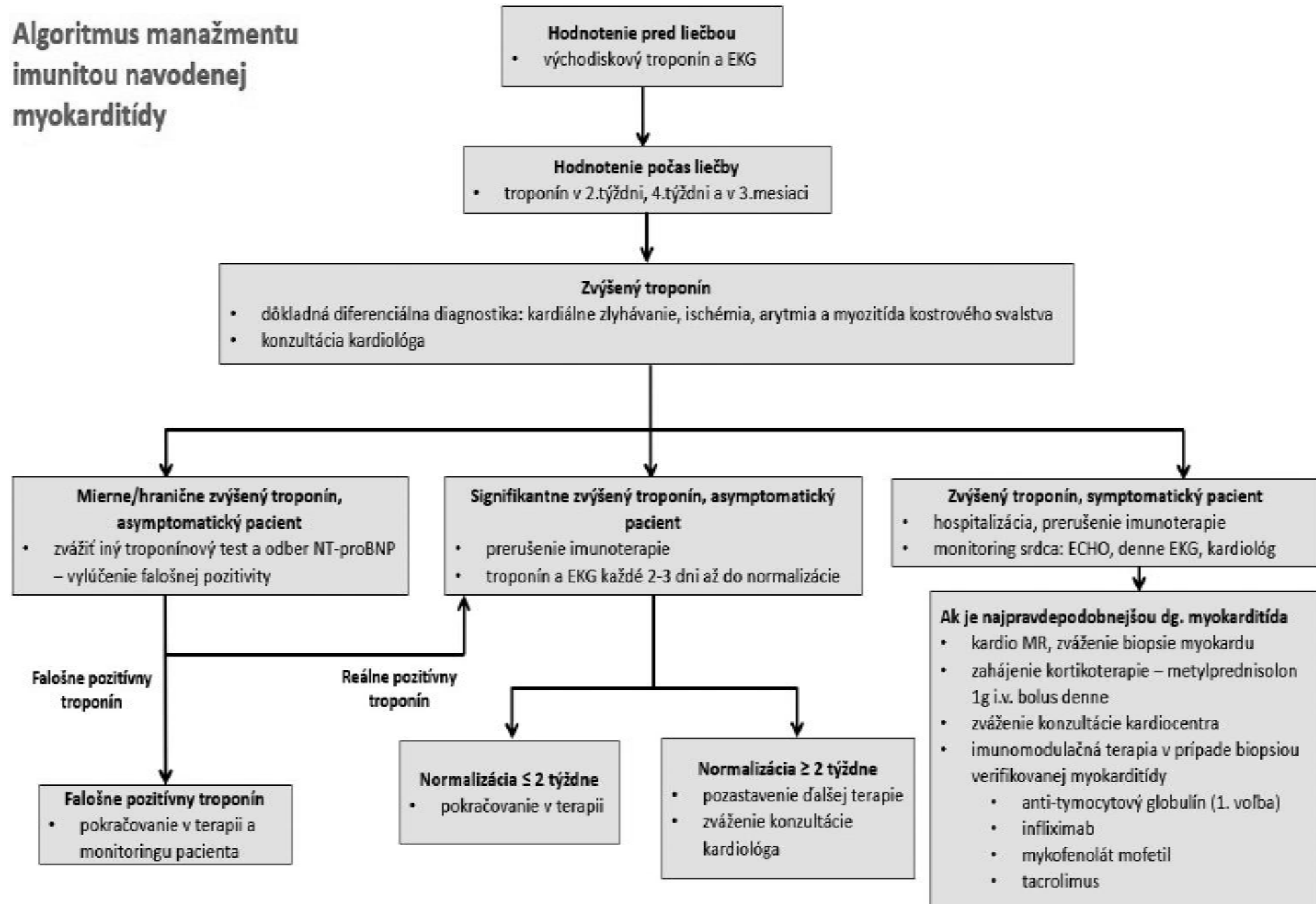
o kardiotoxicita

V rámci klinických štúdií a praxe bolo pozorovaných niekoľko kategórií kardiotoxicity navodenej ICIs – spolupráca s kardiológom

- myokarditída
- perikarditída
- prevodové poruchy srdca (AV blokáda a ďalšie)
- vaskulitída
- predsieňové alebo komorové arytmie
- akútny infarkt myokardu
- poškodenie ľavej komory bez myokarditídy (funkčné poškodenie)
- dilatačná kardiomyopatia
- tako-tsubo kardiomyopatia



Algoritmus manažmentu imunitou navodenej myokarditídy



Immune related toxicities

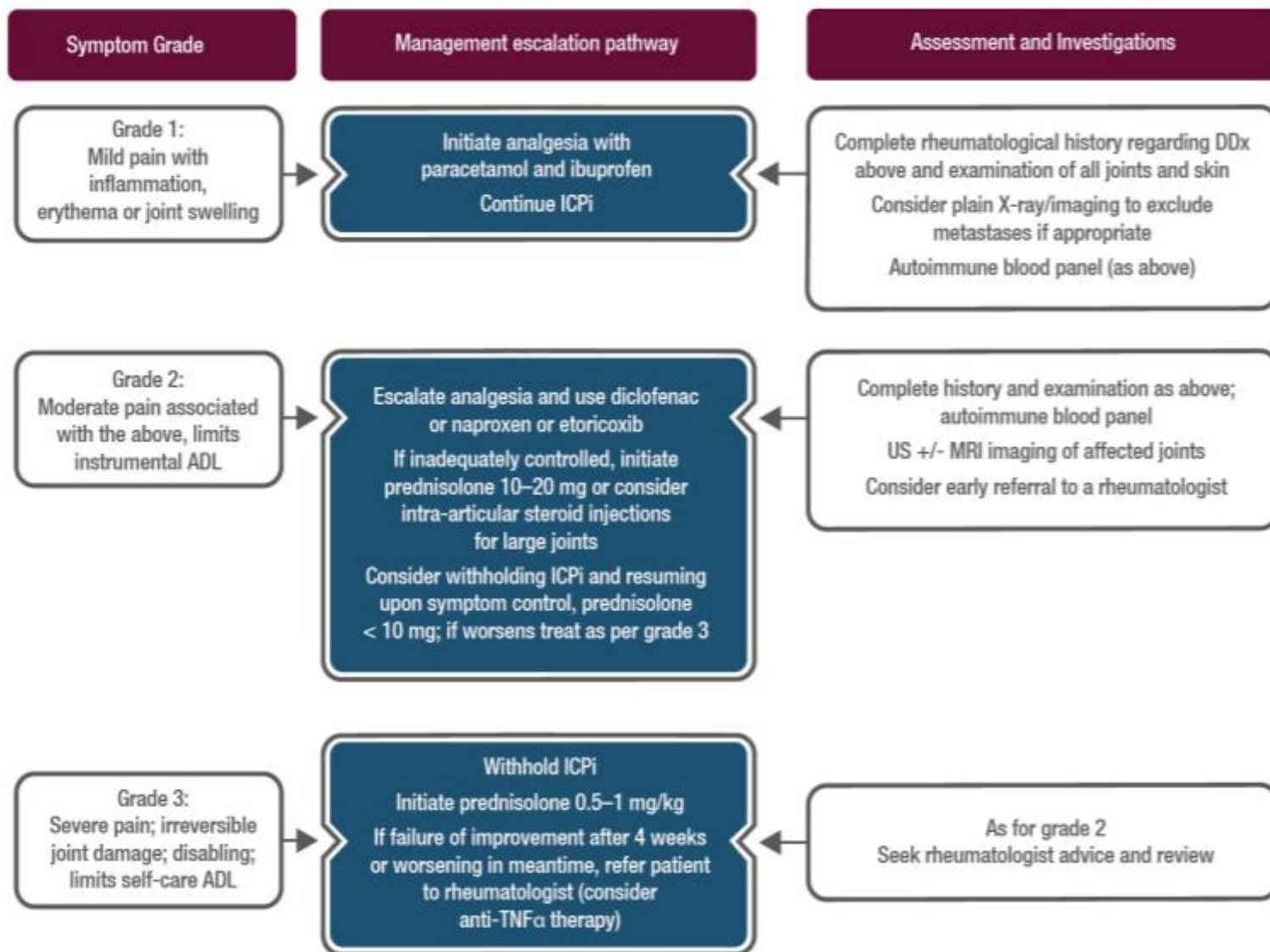
ICPi-related toxicity: Management of arthralgia

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





TAKE HOME MESSAGES



- ICIs: nové stratégie na horizonte onkologickej terapie: expanzia indikácií, aj do prvej línie a adjuvantnej a maintenance liečby
- IR-AEs sú spôsobené aktiváciou lymfocytov mimo miesta prostredia nádoru
- najväčšie komplikácie s nutnosťou hospitalizácie: diarrhoe, kolitída, pneumonitída, hypofyzitída a dermatitída
- včasná identifikácia príznakov dáva možnosť zefektívniť terapiu nežiaducich účinkov na maximum
- multidisciplinárny prístup je kľúčový v stratégii manažmentu



ĎAKUJEM ZA POZORNOST!

