

S čím bychom měli počítat u pacienta léčeného moderní imunoterapií v ambulanci praktického lékaře

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.,
Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno

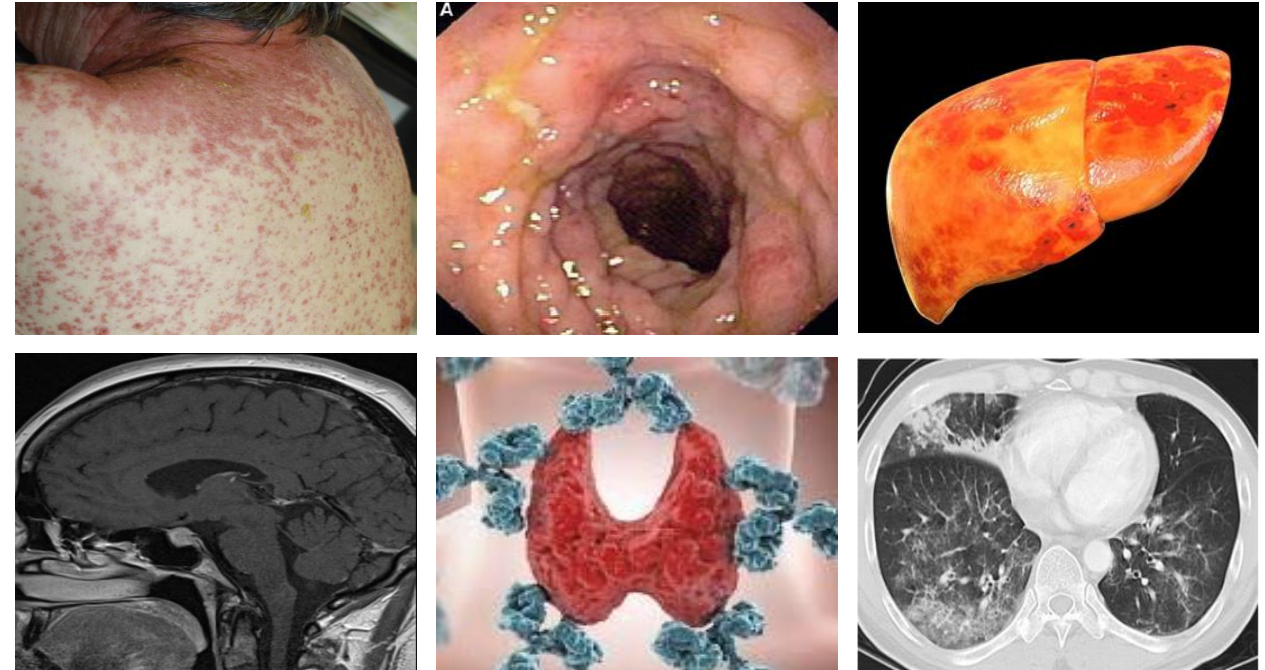
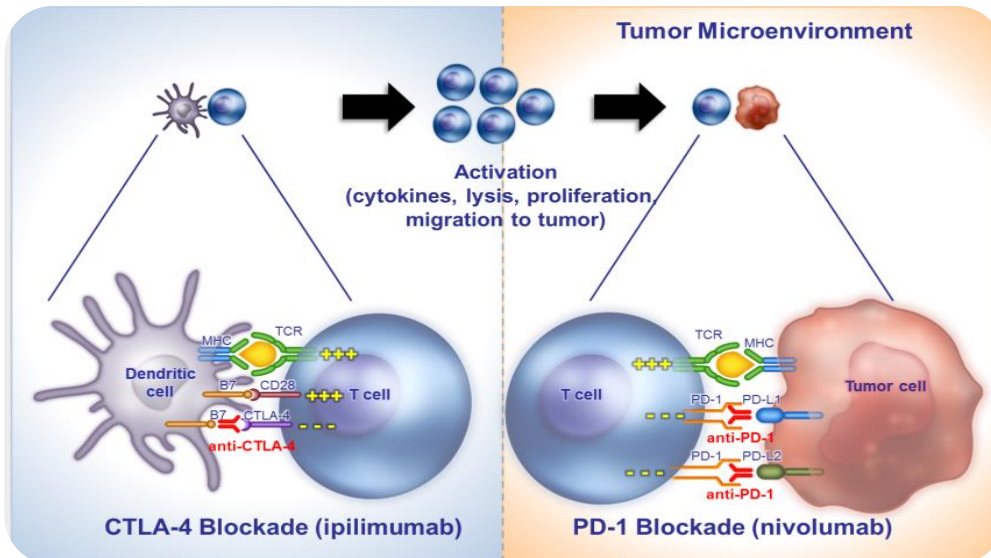
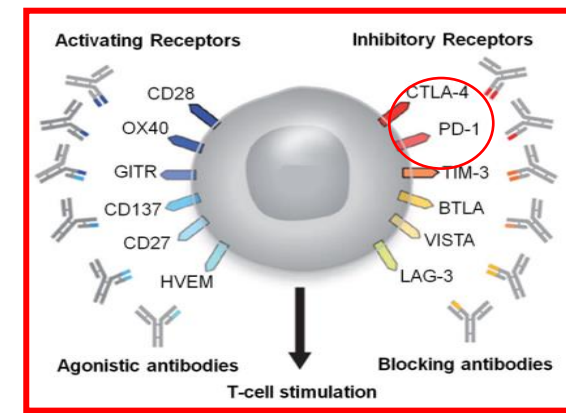
11.12.2023

Současné postavení imunoterapie

- Imunoterapie s checkpoint inhibitory – standard v léčbě pokročilých nádorových onemocnění (melanom, plicní ca, renální ca, ca močového měchýře....)
- Přibývají nové registrace – léčba pokročilého onemocnění, adjuvantní léčba, studie s neoadjuvantní léčbou
- Rostoucí počet léčených pacientů => velké množství pacientů s vedlejšími účinky

Vedlejší účinky checkpoint inhibitorů

- **Unikátní typ - souvislost s mechanismem účinku**
 - blokáda inhibičních regulačních molekul (CTLA-4, PD-1/L1, LAG-3)
 - zvýšená aktivita T lymfocytů proti nádoru
 - **zvýšená aktivita T lymfocytů proti vlastním tkáním (potlačení tolerance) => imunitně podmíněné vedlejší účinky (irAE)**



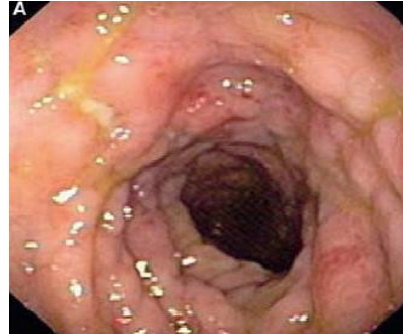
Druhy toxicity

- Časté > 5 %

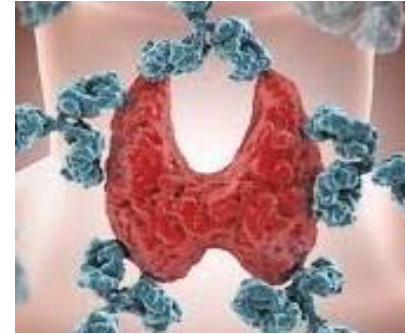
Kožní toxicita



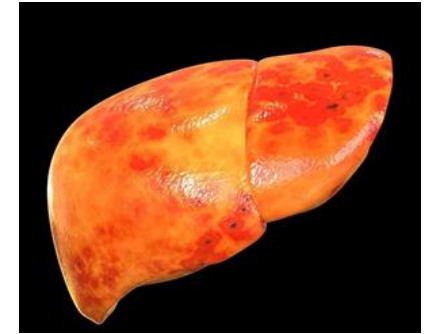
Kolitida



Endokrinopatie



Hepatitis



- Vzácné < 5 %

Neurologické: Encefalitida, Neuropatie, Uveitida, Guillain-Barré, Myasthenia gravis

Hematologické: Anemie, trombocytopenie, neutropenie

Pneumonitida

Pankreatitida

Nefritida

Lymfadenopatie (sarkoid)

Myokarditida

Stevens Johnson syndrome

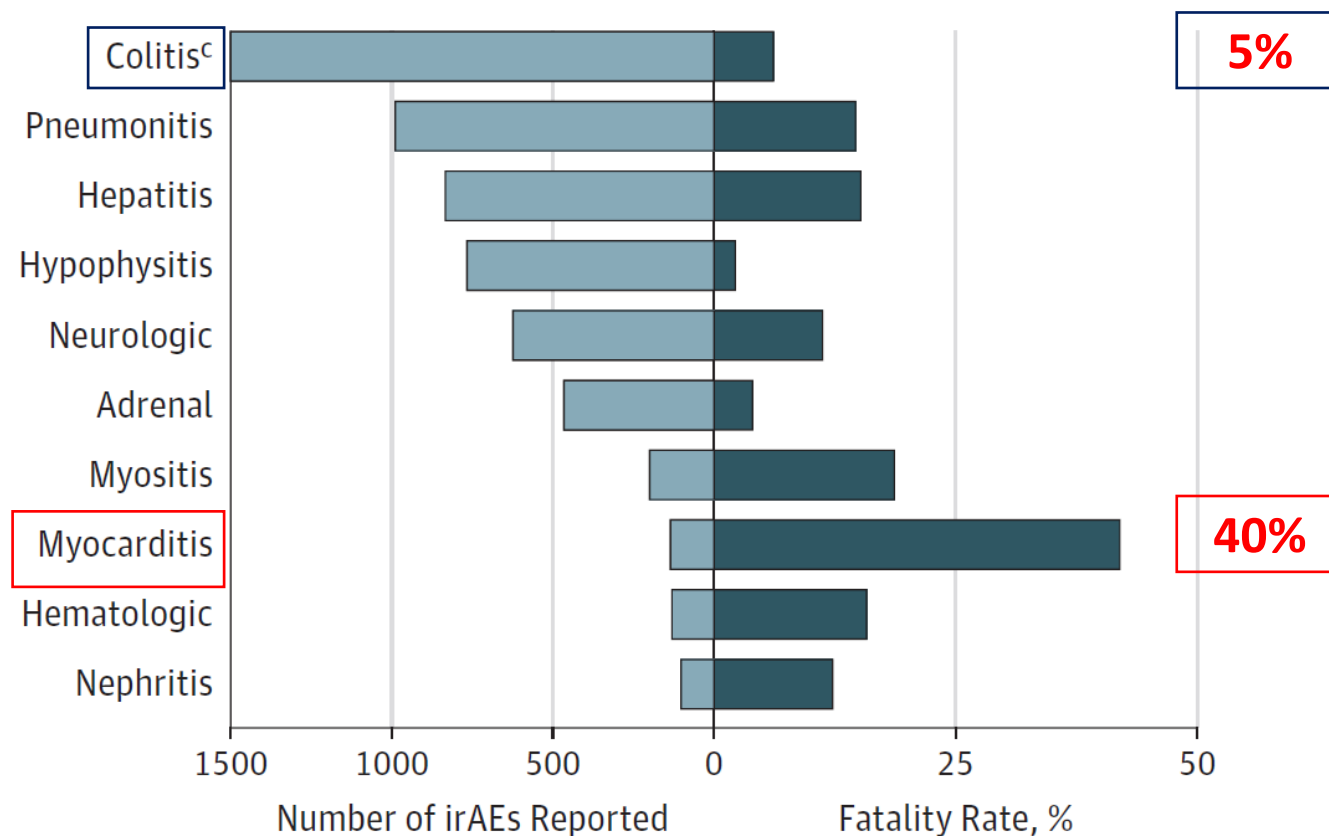
Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors

A Systematic Review and Meta-analysis

Daniel Y. Wang, MD; Joe-Elle Salem, MD; Justine V. Cohen, MD; Sunandana Chandra, MD; Christian Menzer, MD; Fel Ye, PhD; Shilin Zhao, PhD; Satya Das, MD; Kathryn E. Beckermann, MD, PhD; Lisa Ha, MSN; W. Kimryn Rathmell, MD, PhD; Kristin K. Ancell, MD; Justin M. Balko, PharmD, PhD; Caitlin Bowman, PharmD; Elizabeth J. Davis, MD; David D. Chism, MD; Leora Horn, MD; Georgina V. Long, MBBS, PhD; Matteo S. Carlino, MBBS; Benedicte Lebrun-Vignes, MD; Zeynep Eroglu, MD; Jessica C. Hassel, MD; Alexander M. Menzies, MBBS, PhD; Jeffrey A. Sosman, MD; Ryan J. Sullivan, MD; Javid J. Moslehi, MD; Douglas B. Johnson, MD

WHO databáze – ve vztahu k úmrtí, hodnoceno 3 905 irAEs

C Cases and fatality rates





Doporučené postupy pro řešení irAEs po checkpoint inhibítorech

asco special articles

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Bryan J. Schneider, MD¹; Jarushka Naidoo, MD^{2,3}; Bianca D. Santomaso, MD, PhD⁴; Christina Lacchetti, MHSc⁵; Sherry Adkins, MS⁶; Milan Anadkat, MD⁷; Michael B. Atkins, MD⁸; Kelly J. Brassil, PhD⁹; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH⁹; Ian Chau, MD¹⁰; Marianne J. Davies, DNP¹¹; Marc S. Ernstoff, MD¹²; Leslie Fecher, MD¹; Monalisa Ghosh, MD¹³; Ishmael Jayesimi, DO, MS¹⁴; Jennifer S. Mammen, MD, PhD¹⁵; Aung Naing, MD⁶; Loretta J. Nastoupil, MD⁶; Tanyanika Phillips, MD¹⁶; Laura D. Porter, MD¹⁷; Cristina A. Reichner, MD¹⁸; Carole Seigel, MBA¹⁹; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS²⁰; Alexander Spira, MD, PhD²¹; Maria Suarez-Almazor, MD⁶; Umang Swami, MD²²; John A. Thompson, MD²³; Praveen Vikas, MD²⁴; Yinghong Wang, MD⁶; Jeffrey S. Weber, MD, PhD²⁵; Pauline Funchain, MD²⁶; and Kathryn Bollin, MD²⁶

Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events

Julie R Brahmer,¹ Hamzah Abu-Sbeih,² Paolo Antonio Ascierto ,³ Jill Brufsky,⁴ Laura C Cappelli,⁵ Frank B Cortazar,^{6,7} David E Gerber,⁸ Lamya Hamad,⁹ Eric Hansen,¹⁰ Douglas B Johnson,¹¹ Mario E Lacouture,¹² Gregory A Masters,¹³ Jarushka Naidoo,^{1,14} Michele Nanni,¹⁰ Miguel-Angel Perales,¹² Igor Puzanov,¹⁰ Bianca D Santomaso,¹⁵ Satish P Shanbhag,^{5,16} Rajeev Sharma,¹⁰ Dimitra Skondra,¹⁷ Jeffrey A Sosman,¹⁸ Michelle Turner,¹ Marc S Ernstoff ¹⁹



SPECIAL ARTICLE

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

J. Haanen¹, M. Obeid^{2,3,4}, L. Spain^{5,6,7}, F. Carbone^{8,9}, Y. Wang¹⁰, C. Robert^{11,12}, A. R. Lyon^{13,14}, W. Wick^{15,16}, M. Kostine¹⁷, S. Peters¹⁸, K. Jordan^{19,20} & J. Larkin²⁰, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

¹Division of Medical Oncology, Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, The Netherlands; ²Immunology and Allergy Service, CHUV, Lausanne; ³Lausanne Center for Immunology and Allergy (LCA), CHUV, Lausanne; ⁴Department of Oncology, CHUV, Lausanne, Switzerland; ⁵Medical Oncology Department, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne; ⁶Department of Medical Oncology, Eastern Health, Melbourne; ⁷Monash University Eastern Health Clinical School, Box Hill, Australia; ⁸Gastroenterology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre; ⁹Université Paris Saclay 11, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁰Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA; ¹¹Department of Medicine, Gustave Roussy Cancer Centre, Villejuif; ¹²Paris-Saclay University, Villejuif, France; ¹³Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London; ¹⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ¹⁵Neurology Clinic and National Centre for Tumour Diseases, University Hospital Heidelberg, Heidelberg; ¹⁶DKTK and Clinical Cooperation Unit Neuro-Oncology, DKFZ, Heidelberg, Germany; ¹⁷Department of Rheumatology, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; ¹⁸Department of Haematology, Oncology and Palliative Medicine, Ernst von Bergmann Hospital Potsdam, Potsdam; ¹⁹Department of Haematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²⁰Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK



Available online 18 October 2022



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Management of Immunotherapy-Related Toxicities

Version 2.2023 — May 9, 2023

NCCN.org

Continue

Version 2.2023, 05/09/2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Schneider BJ, et al. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. Brahmer JR, et al. J Immunother Cancer. 2021 Jun;9(6):e002435. Haanen J, et al. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238.

NCCN Guidelines Version 2.2023, www.linkos.cz.

Zásadní je určení stupně závažnosti vedlejšího účinku dle NCI-CTCAE v5.0

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

¹ CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).

Základní doporučení pro řešení irAEs

- **Grade 1: Asymptomatická, lehce symptomatická toxicita**

- Observace
- Podpůrná léčba
- Pokračování léčby s imunoterapií

- **Grade 2: Středně závažná toxicita**

- Zvážit přerušování léčby; návrat k léčbě zvážit po zlepšení toxicity do grade ≤ 1
- Zvážit nasazení low-dose kortikoidů (prednison 0,5-1 mg/kg/den)

- **Grade 3: Medicínsky závažná toxicita, ale ne akutně život ohrožující**

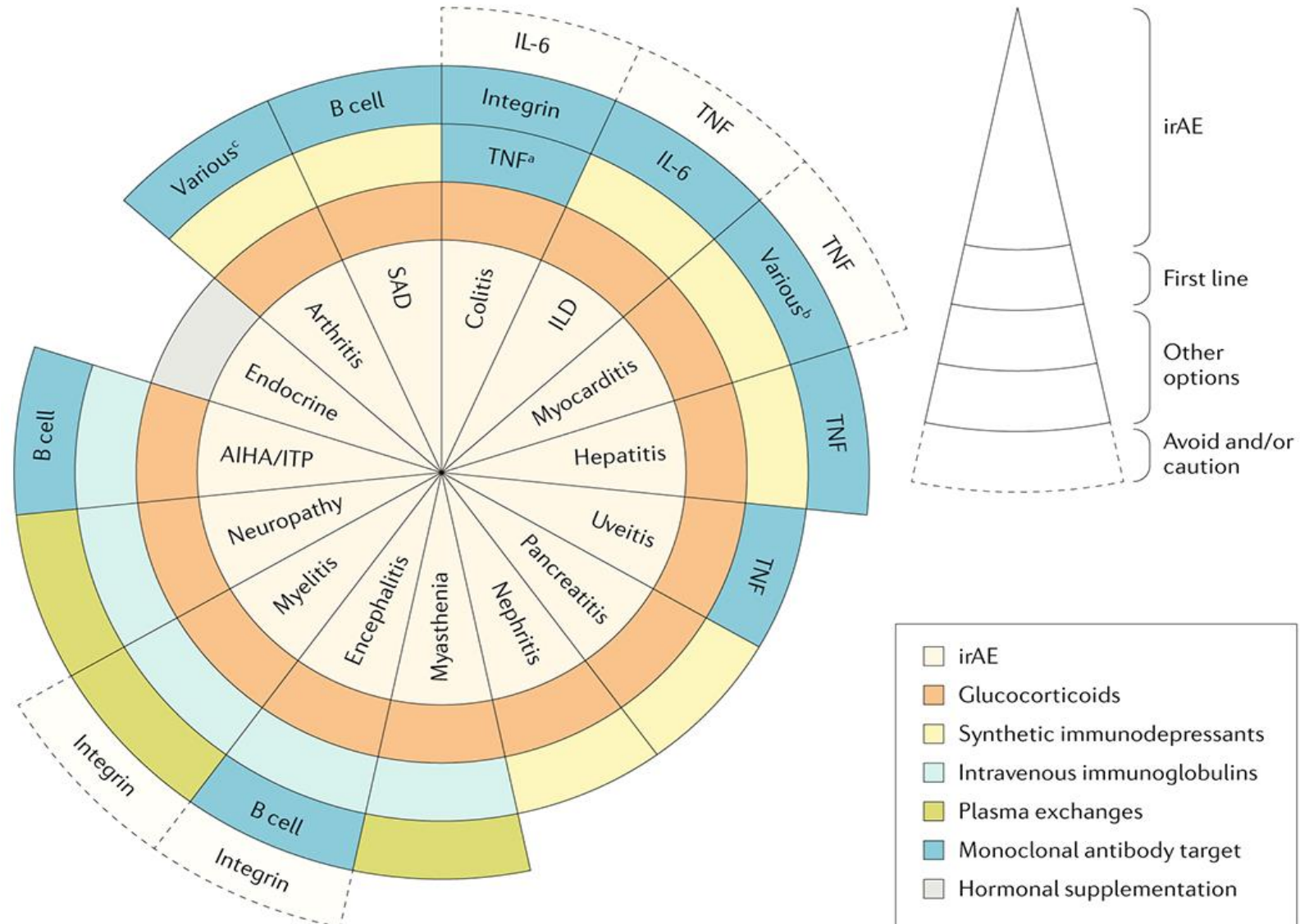
- Přerušování léčby; návrat k léčbě zvážit po zlepšení toxicity do grade ≤ 1
- Start high-dose kortikoidů (prednison 1-2 mg/kg/day)
- Pomalé vysazování kortikoidů $\geq 4 - 6$ týdnů, pokud dojde ke zlepšení toxicity do grade ≤ 1
- Pokud se toxicita nezlepší do 1-3 dní po nasazení kortikoidů, tak intenzifikace imunosupresivní léčby

- **Grade 4: Život ohrožující toxicita**

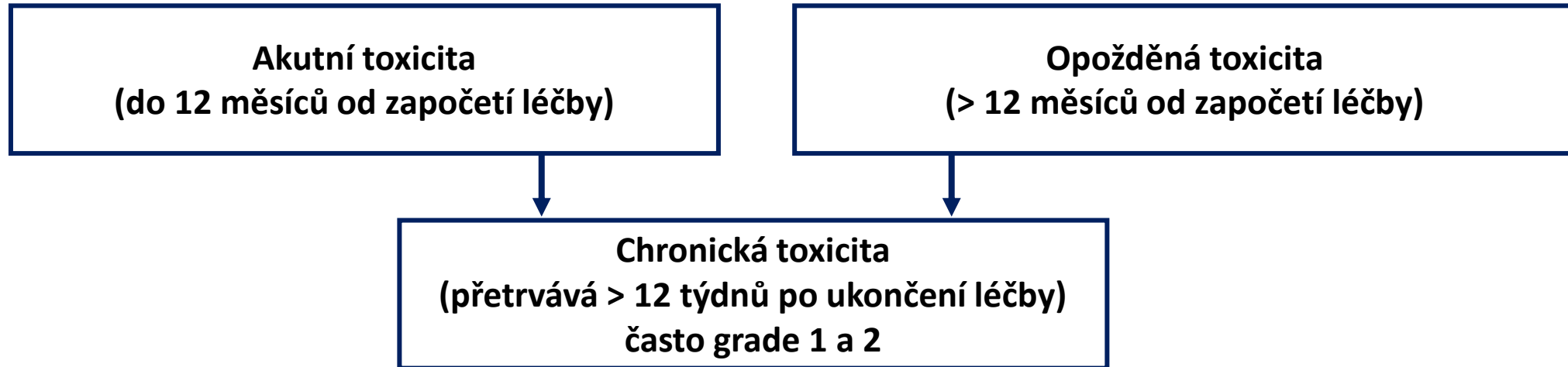
- Akutní intervence
- Trvalé ukončení imunoterapie (kromě endokrinopatií)

- Steroid-refrakterní irAEs, přidat infliximab nebo mycophenolát mofetil, ev. další léky dle typu toxicity (spolupráce se specialistou)

Management irAE podle orgánové toxicity

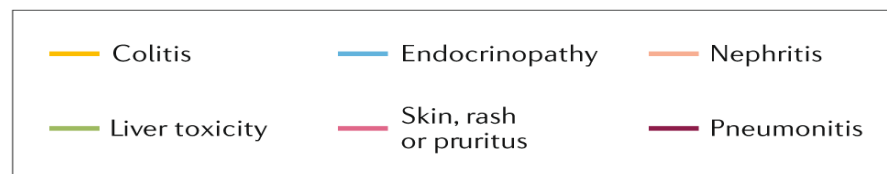
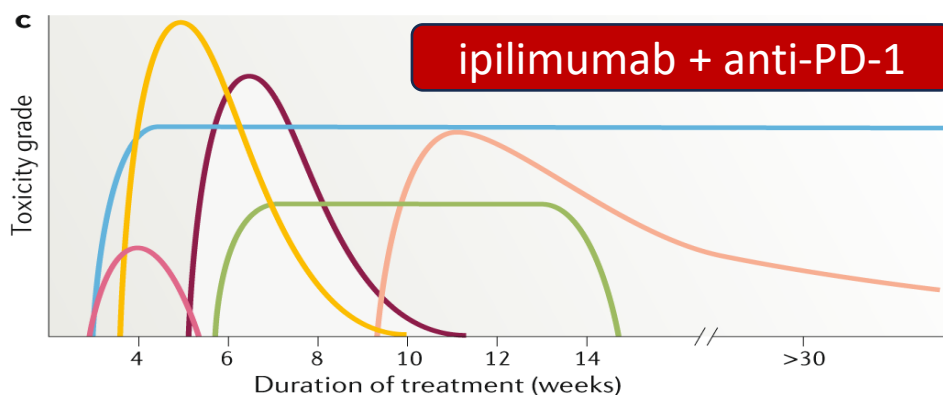
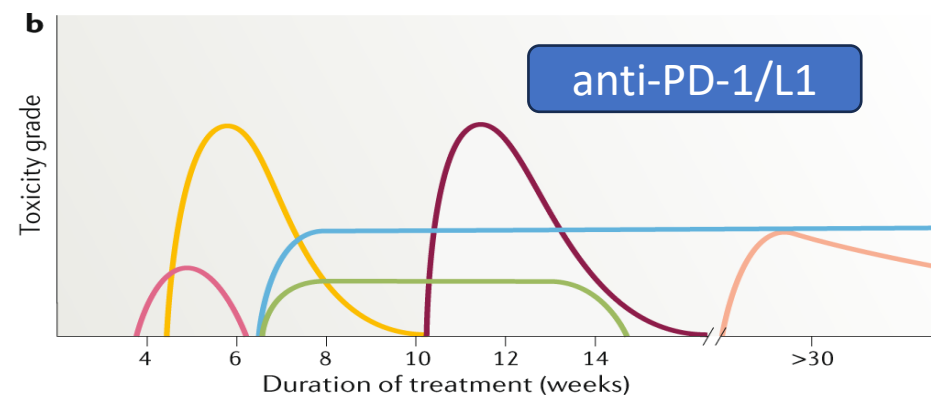
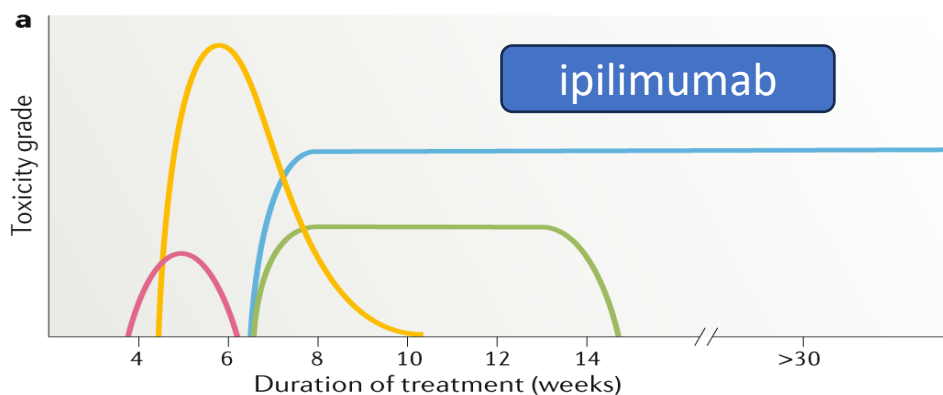


Akutní, opožděná a chronická toxicita imunoterapie – spolupráce s praktickým lékařem



Akutní toxicita (irAE) – do 12 měsíců od započetí léčby

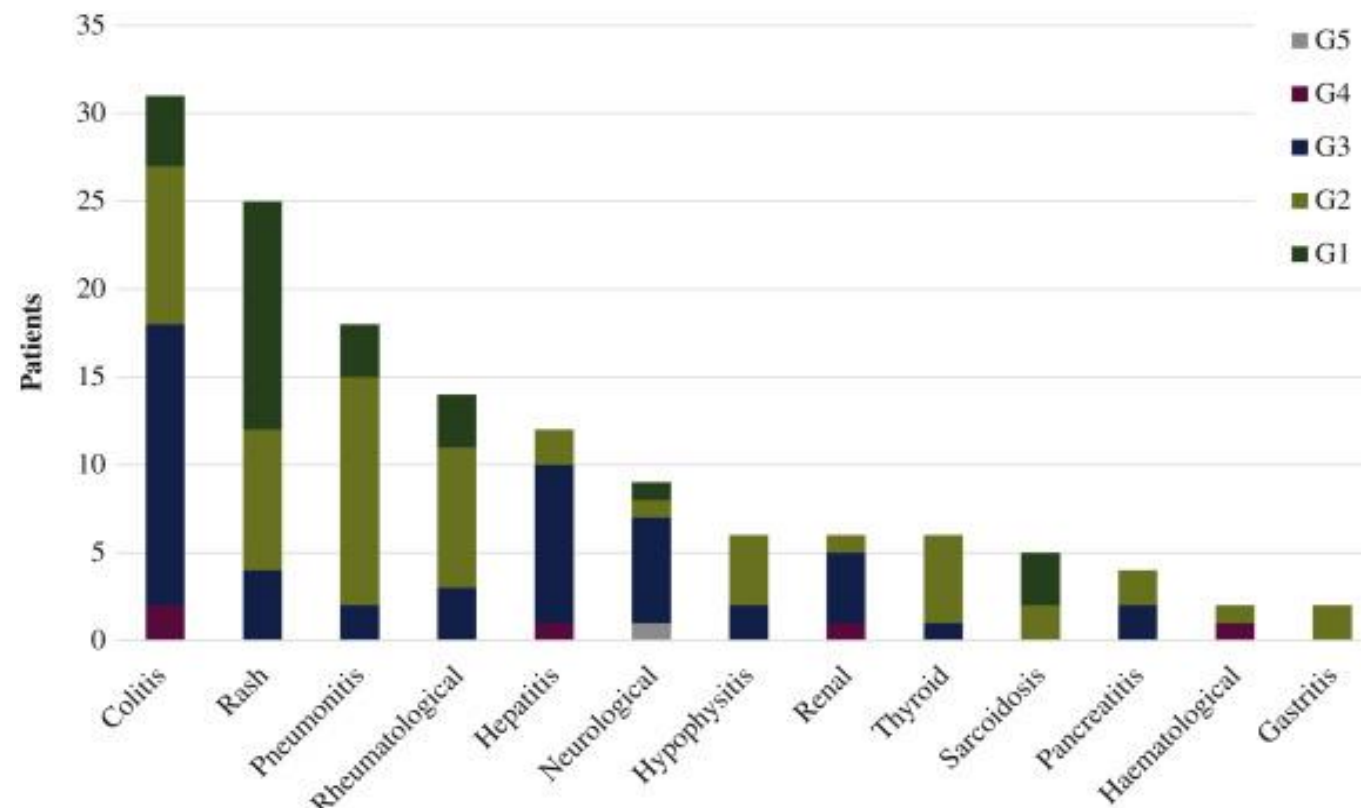
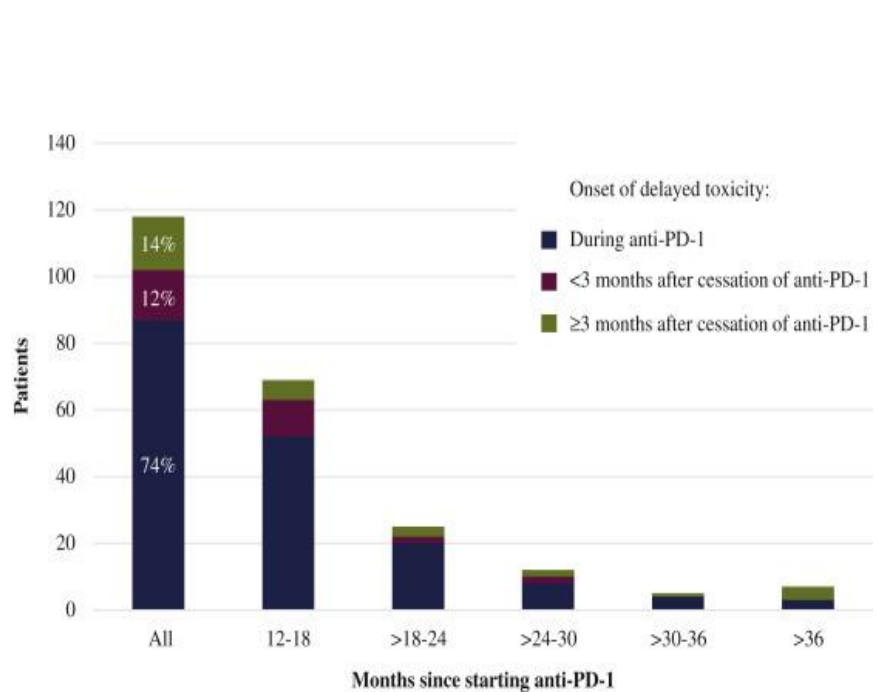
- Nejvyšší výskyt můžeme očekávat **během prvních 3-4 měsíců**, pak frekvence klesá
- Dobře popsána kinetika jednotlivých irAE, ale neplatí 100% !



- **Ipilimumab v monoterapii: toxicita všech stupňů kolem 90% (30% grade ≥ 3)**
- **Anti-PD-1/L1 kolem 80% (15% grade ≥ 3)**
- **Kombinace anti-CTLA-4 + anti-PD-1 protilátek kolem 90% (30-55% grade ≥ 3, dle dávky ipilimumabu)**

Opožděná toxicita (irAE) – po 12 měsících od započetí léčby

- Incidence cca 5,3% (pozor často high-grade, 39% G3+, včetně případů úmrtí, nutnost kortikoterapie...., stejně jako u akutní toxicity!!!)



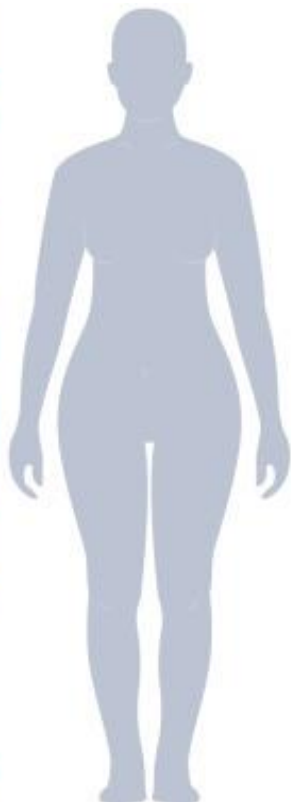
Retrospektivní analýza 118 pacientů s melanomem - medián nástupu 16 měsíců od zahájení léčby

Chronická toxicita (irAE) – přetrvává >12 týdnů po ukončení léčby

- Často opomíjená, převážná **většina G1 a G2, ale s vlivem na kvalitu života**
- **Etiologicky 2 skupiny**
 - Zničení/trvalé poškození orgánu – endokrinopatie, perif. neuropatie, xerostomie
 - Chronický zánět autoimunitní povahy – revmatologické irAE
- **Význam chronické toxicity roste** – zařazení imunoterapie do adjuvance, případně neoadjuvance
- Budoucnost je navíc nakloněná různým kombinacím (anti-PD-1/PD-L1 + tyrozinkinázové inhibitory, anti-PD-1/PD-L1 + chemoterapie)

Chronická toxicita (irAE)

Myasthenia gravis Guillain-Barré	■
Ocular toxicity	■
Dermatitis	■
Pruritus	■
Vitiligo	■
Oesophagitis	■
Pneumonitis	■
Persistent wheezing/coughing	■
Hepatitis	■
Colitis/diarrhoea	■
Coeliac disease	■
Neuropathy	■

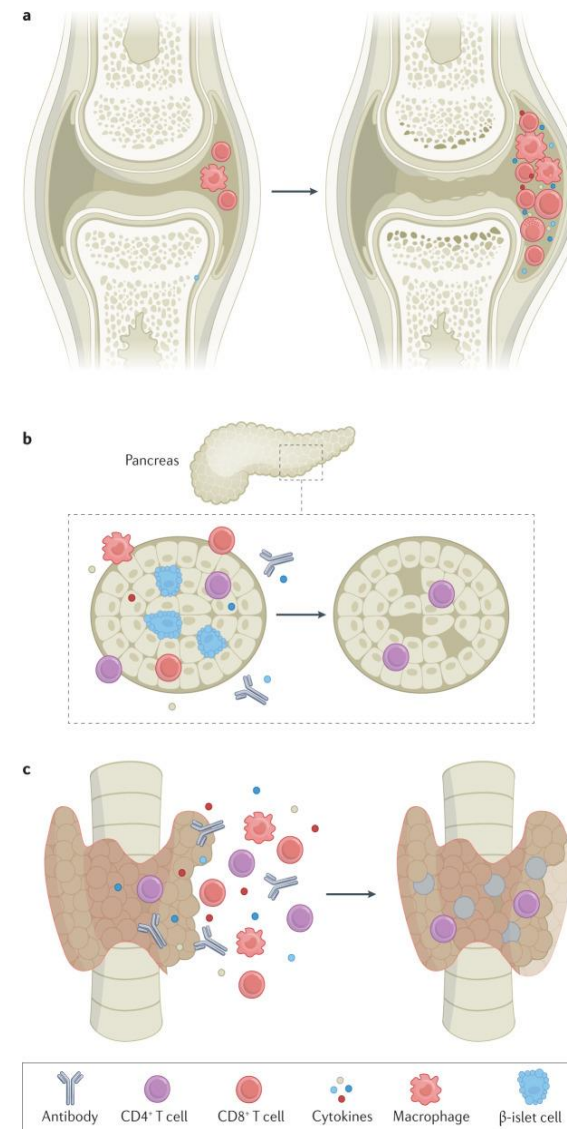


■	Hypophysitis
■	Mucositis
■	Xerostomia
■	Thyroiditis/ hypothyroidism
■	Myocarditis
■	Adrenal insufficiency
■	Pancreatic insufficiency
■	Diabetes*
■	Arthritis

Possible incidence of development into subacute/chronic toxicity

■	80–100%
■	60–80%
■	40–60%
■	20–40%
■	0–20%
■	Unknown/<5 cases

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



Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma

J. Randall Patrinely Jr, BA; Rebecca Johnson, BHlthSc, MN; Aleigha R. Lawless, BS; Prachi Bhawe, MD; Amelia Sawyers, BS; Maya Dimitrova, MD; Hui Ling Yeoh, MBBS, BMedSc; Marisa Palmeri, BS; Fei Ye, PhD; Run Fan, PhD; Elizabeth J. Davis, MD; Suthee Rapisuwon, MD; Georgina V. Long, MD, PhD; Andrew Haydon, MD, PhD; Iman Osman, MD; Janice M. Mehnert, MD; Matteo S. Carlino, MD, PhD; Ryan J. Sullivan, MD; Alexander M. Menzies, MBBS, PhD; Douglas B. Johnson, MD

Chronická toxicita po anti-PD-1 protilátkách (trvající > 12 týdnů po ukončení léčby)

Table 2. Incidence of Chronic Immune-Related Adverse Events (irAEs)

Chronic irAEs	Patients, No. (%)	
	With chronic irAEs	Ongoing chronic irAE at last follow-up
Total chronic irAEs	167 (100)	NA
Required steroids	55 (32.9)	NA
Symptomatic	82 (49.1)	NA
Resolved	24 (14.4)	NA
≥Grade 2	90 (53.9)	NA
Grade 3-5	6 (3.6)	NA
irAE Type ^a		
Adrenal insufficiency	12 (3.1)	12 (100)
Arthritis/arthralgias	22 (5.7)	22 (100)
Colitis/diarrhea	6 (1.6)	2 (33.3)
Dermatitis/pruritus	19 (6.6)	17 (89.5)
Xerostomia ^b	9 (2.3)	8 (88.9)
Hypophysitis	8 (2.1)	8 (100)
Neuropathy	3 (1.8)	1 (33.3)
Ocular toxic effect ^c	5 (1.3)	5 (100)
Other neurotoxicity ^d	8 (2.1)	5 (63.0)
Pneumonitis	6 (1.6)	4 (66.7)
Thyroiditis/hypothyroid	54 (14.0)	54 (100)

Abbreviation: NA, not applicable.

^a Greater than 1% observation frequency.

^b Dry mouth (n = 6), Sicca syndrome (n = 2), and Sjogren syndrome (n = 1).

^c Conjunctivitis (n = 1), uveitis (n = 1), retinal vasculitis (n = 1), nonischemic optic neuropathy (n = 1), and blurred vision (n = 1).

^d Guillain-Barré syndrome (n = 2), Bell palsy (n = 1), parkinsonian gait (n = 1), myasthenia gravis (n = 1), autonomic neuropathy (n = 1), tremors (n = 1), and transverse myelitis (n = 1).

Key Points

Question What is the incidence, time course, and spectrum of chronic immune-related adverse events (irAEs) arising from adjuvant treatment with anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1) for advanced melanoma?

Findings In this multicenter cohort study of 387 patients with stage III to IV melanomas, 43% of patients treated with anti-PD-1 developed a chronic irAE, with only 14% resolving at last follow-up. Chronic irAEs most commonly affected nonvisceral organs (endocrine, joints, salivary glands, eye, and peripheral nerves).

Meaning Chronic irAEs associated with anti-PD-1 therapy are more common than previously recognized and frequently persist even with prolonged follow-up.

Nejčastější chronická toxicita (irAE)

- **Endokrinní toxicita** - hypothyreosa, primární/sekundární adrenální insuficience, diabetes mellitus
 - často trvalá, základem je substituční léčba ve spolupráci s endokrinologem
- **Revmatologická toxicita** - široká skupina revmatologických jednotek připomínající revmatoidní artritidu, polymyozitidu, Sjögrenův syndrom, xerostomie
 - až polovina pacientů trpí bolestmi kloubů po dobu 6-12 měsíců po ukončení léčby, u části z nich jsou pak potíže dlouhodobé
 - základem léčby jsou nesteroidní antirevmatika, případně malé dávky kortikoidů se všemi negativy
- **Kožní toxicita** - mezi trvalé toxicity patří vitiligo, dlouhodobě může být obtěžující exantém a pruritus
 - antihistaminika, lokální kortikoidy, pregabalin

Nejčastější chronická toxicita (irAE)

- **Neurologická toxicita** - s tendencí přechodu do chronicity patří především periferní senzorycké neuropatie
 - v diferenciální diagnostice nám může činit potíže periferní neuropatie při diabetu či po chemoterapii
- **Oční toxicita** - chronická uveitida a konjunktivitida, lokální léčba ve spolupráci s oftalmologem
- **Gastrointestinální toxicita** – kromě chronických forem kolitid možný rozvoj lepkové intolerance s nutností zavedení dietních opatření, insuficience pankreatu (substituce trávicích enzymů), spolupráce s gastroenterologem
- **Renální toxicita** – chron. elevace dusíkatých látek, kontroly u nefrologa

Nejčastější chronická toxicita (irAE)

- Zatím **nejasný vliv imunoterapie** na výskyt chronické kardiovaskulární toxicity (vyšší riziko arteriosklerózy, hypertenze, infarktu, CMP) nebo neurologické toxicity (demence)
- Zatím nevíme jak moderní imunoterapie z dlouhodobého hlediska ovlivňuje plodnost
 - obecná doporučení (i v rámci klinických studií) zatím řeší jen zabránění početí v průběhu léčby a po dobu 5 měsíců po jejím ukončení, ale zda je jednoznačně potřeba provádět kryokonzervaci spermií či oocytů není jasné.
- Do chronické toxicity léčby musíme počítat i **nežádoucí účinky imunosupresivní léčby** - nejčastěji dlouhodobá kortikoterapie (infekční komplikace, osteoporóza, metabolický syndrom)
- Toxicita bude významně ovlivňovat kvalitu a pravděpodobně i délku života vyléčených pacientů

Základní otázky v ambulanci praktického lékaře – onkologický pacient přichází pro potíže

1. Jste aktuálně léčen nebo byl jste léčen imunoterapií?

- irAEs se mohou objevit i řadu měsíců po ukončení léčby

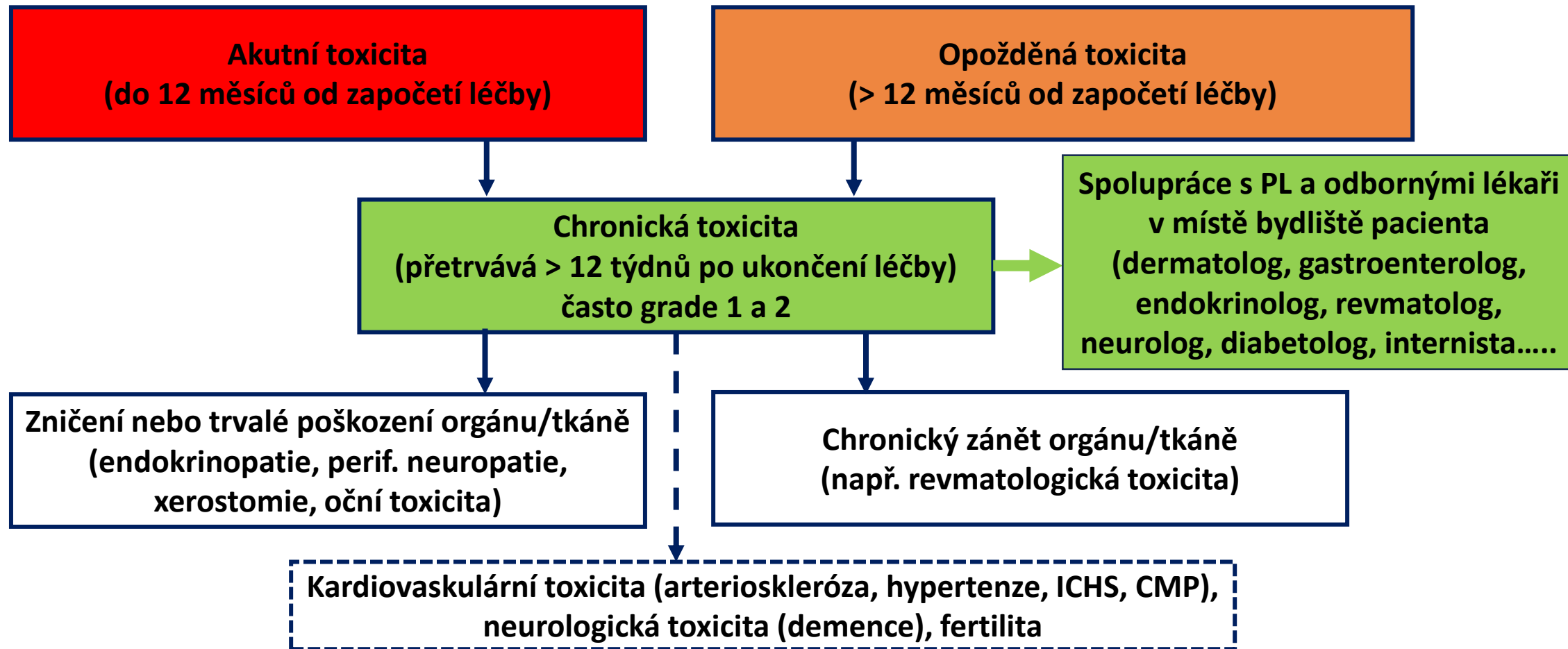
2. Máte kartu pacienta léčeného imunoterapií?

- Typ imunoterapie, kontakty na ošetřujícího onkologa

3. Máte autoimunitní onemocnění?

- Imunoterapie může způsobit exacerbaci autoimunitního onemocnění

Akutní, opožděná a chronická toxicita imunoterapie – spolupráce s praktickým lékařem



Závěr

- Pacientů léčených imunoterapií a irAE bude přibývat (nové indikace, nové kombinace, přesun do časnějších linií léčby a časnějších stádií onemocnění)
- irAEs mohou být život ohrožující – zásadní je časná diagnostika a léčba (doporučené postupy ESMO, NCCN, Modrá kniha COS)
- Pokud máte onkologického pacienta a ten má potíže, tak se aktivně ptejte na možnou léčbu imunoterapií, na kartu pacienta s kontakty, autoimunitní onemocnění
- Jde o relativně novou metodu léčby, kde se různé typy chronických toxicit mohou teprve objevit (intenzivněji sledovat pacienta z důvodu rozvoje možných irAEs ještě minimálně 1 rok po léčbě)
- Edukace pacientů stran zdravého životního stylu, kontroly TK, lipidového spektra ...

Děkuji za pozornost