

Tercera Reunión Anual del grupo:



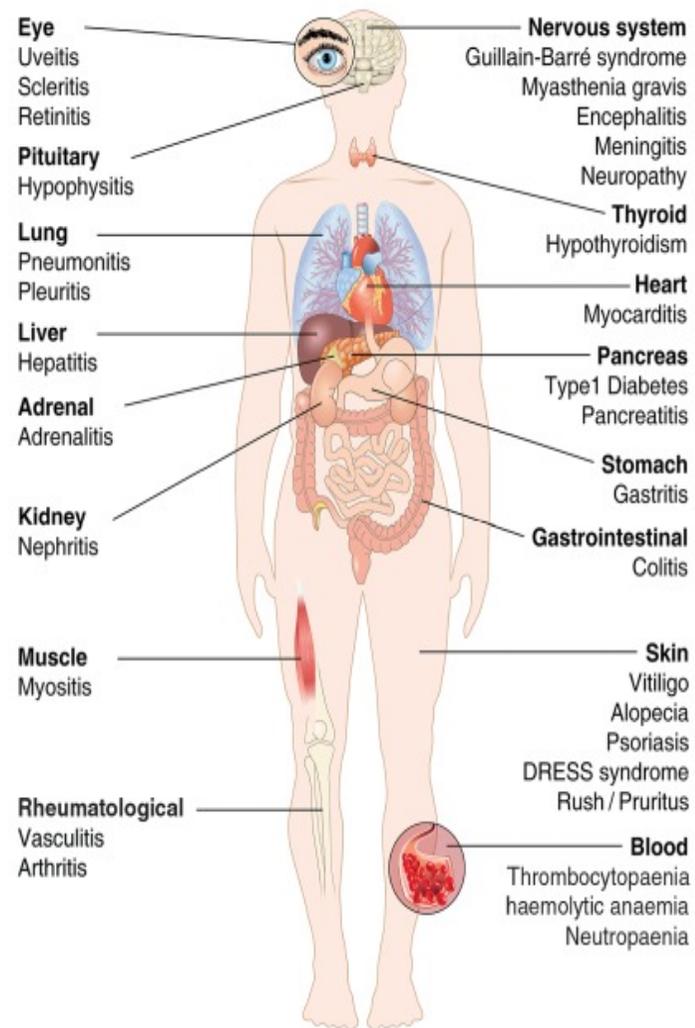
Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH



Eventos adversos inmunorrelacionados:
Atención farmacéutica

Amparo Burgos San José
Hospital General
Universitario de Alicante

ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
ONCOHEMATOLÓGICO



Varrichi et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. ESMO Open 2017;2:e000247.doi:10.1136/esmoopen-2017-000247

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

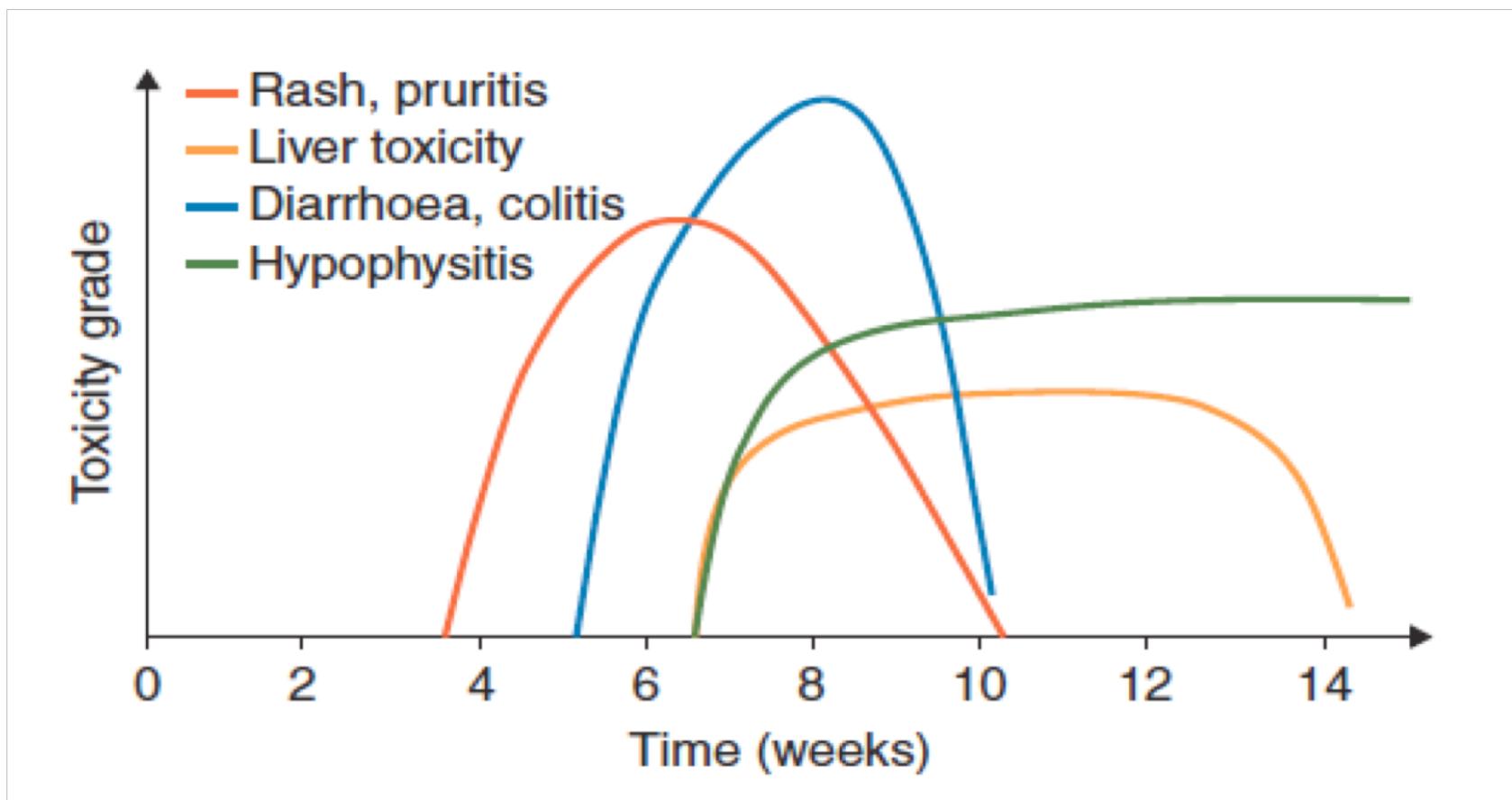
GRADO	ACTUACIÓN
Grado 1 Asintomático Síntomas leves	Mantener el tratamiento con el ICI <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización estrecha • Excepciones :renal, pulmonar, cardiaca
Grado 2 Síntomas moderados AVD	Considerar suspender temporalmente el ICI <ul style="list-style-type: none"> • Reinicio cuando resolución o G1 • A veces corticoides a dosis bajas (prednisona 0,5-1 mg/kg/d o equivalente)
Grado 3 Síntomas graves Incapaz de AVD	Suspender el tratamiento con ICI <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides a dosis altas (prednisona 1 mg/kg/d o equivalente) • Adición de otros inmunosupresores si no resolución en 2-3 días • Según el caso reiniciar tras resolución • Excepciones: hepatitis (suspender definitivamente)
Grado 4 Grave	Suspender definitivamente el tratamiento con ICI <ul style="list-style-type: none"> • Excepción: rash, endocrinopatías • Tratamiento similar a G3

Brahmer et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol.2018.Feb 1410 .

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



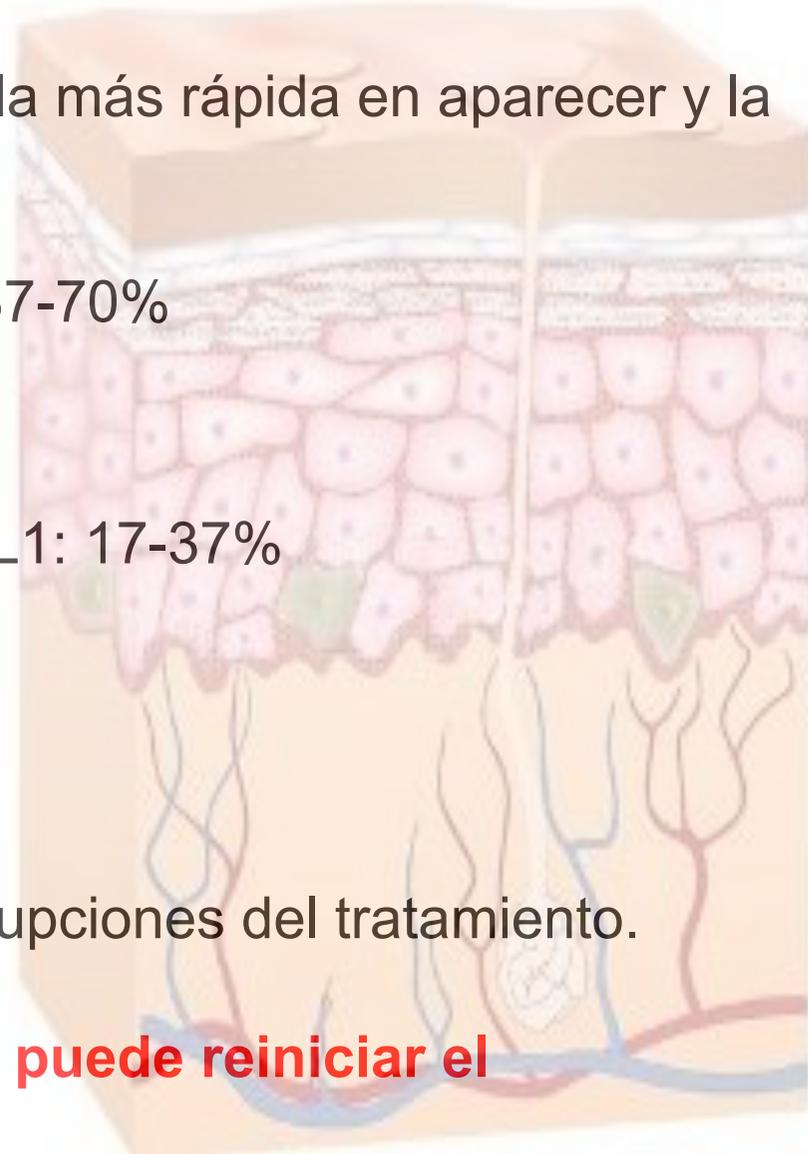
Weber JS et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol.2012; 30: 2691-2697

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- ❖ La más frecuente (30-50%) , la más rápida en aparecer y la más persistente
- ❖ Incidencia con anti CTLA-4: 37-70%
 - ❖ $G \geq 3$: 1-3%
- ❖ Incidencia con anti PD-1/PD-L1: 17-37%
 - ❖ $G \geq 3$: 1-3%
- ❖ **Rash, prurito y vitíligo**
- ❖ Suele ser G1 y G2 y no interrupciones del tratamiento.
- ❖ **A pesar de toxicidad G4 se puede reiniciar el tratamiento (Rash)**

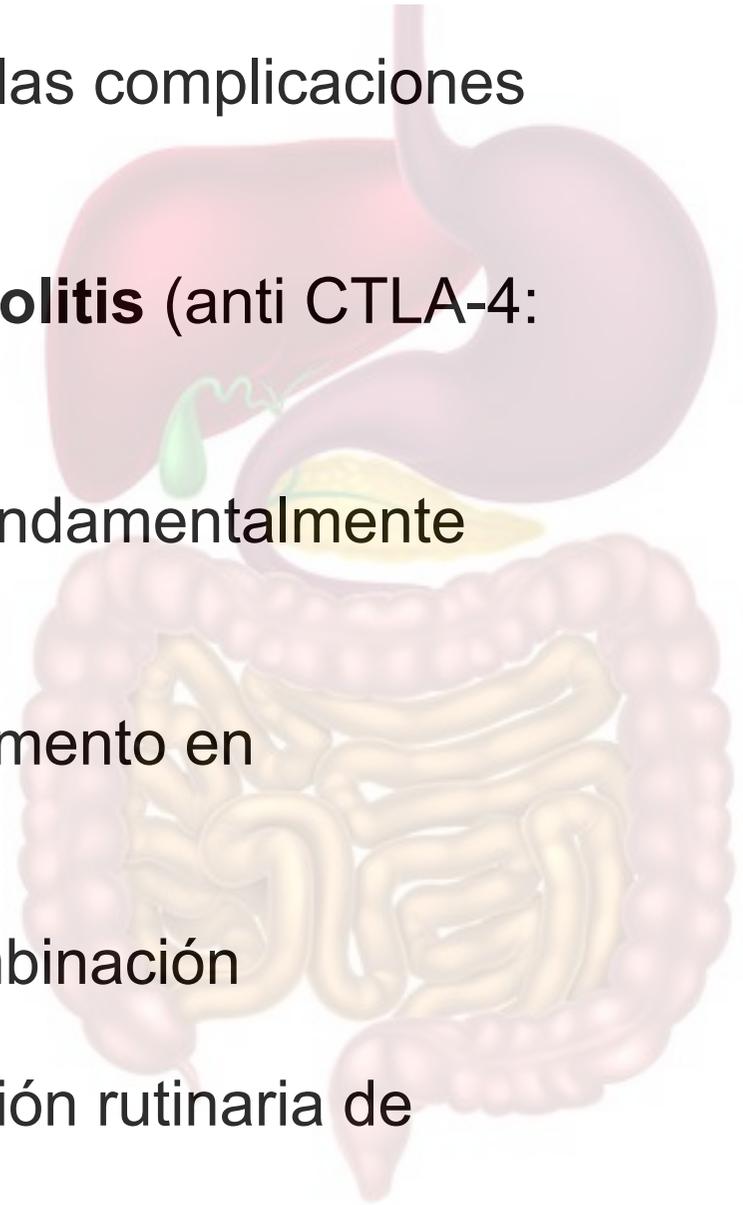


Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- ❖ Frecuente, resolución rápida pero las complicaciones son graves. 5-10 sem tras el inicio
- ❖ **Diarrea funcional o asociada a colitis** (anti CTLA-4: 54%, anti PD-1/PD-L1: $\leq 19\%$)
- ❖ Colitis parecida a EII que afecta fundamentalmente colon descendente
- ❖ Uso de AINEs asociado a un incremento en enterocolitis
- ❖ **Hepatitis** (2-10%). \uparrow 25-30% combinación
- ❖ **Pancreatitis**: raro. No monitorización rutinaria de lipasa y amilasa en asintomáticos.



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

❖ **Colitis Grado 2-3**

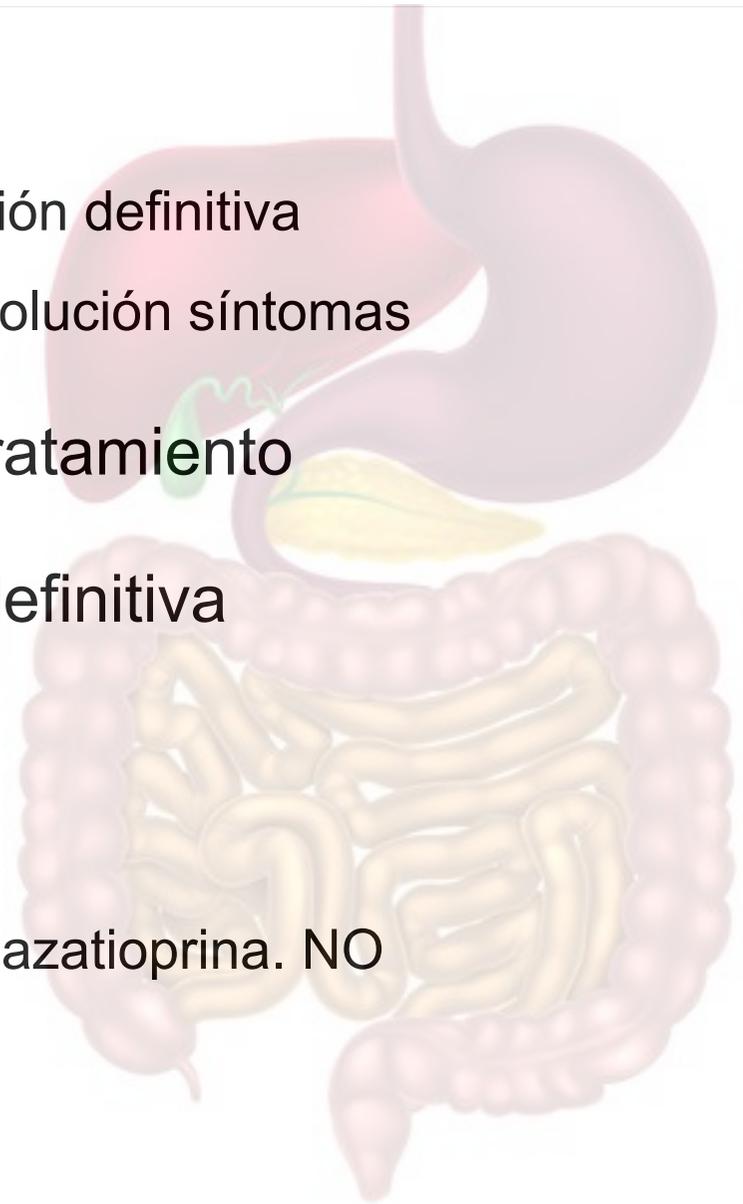
- ❖ Si anti CTLA-4: considerar suspensión definitiva
- ❖ Si anti PD-1/PD-L1: reinicio tras resolución síntomas

❖ **Hepatitis Grado 1: no se inicia tratamiento**

❖ **Hepatitis Grado 3: suspensión definitiva**

❖ **Corticorrefractarios**

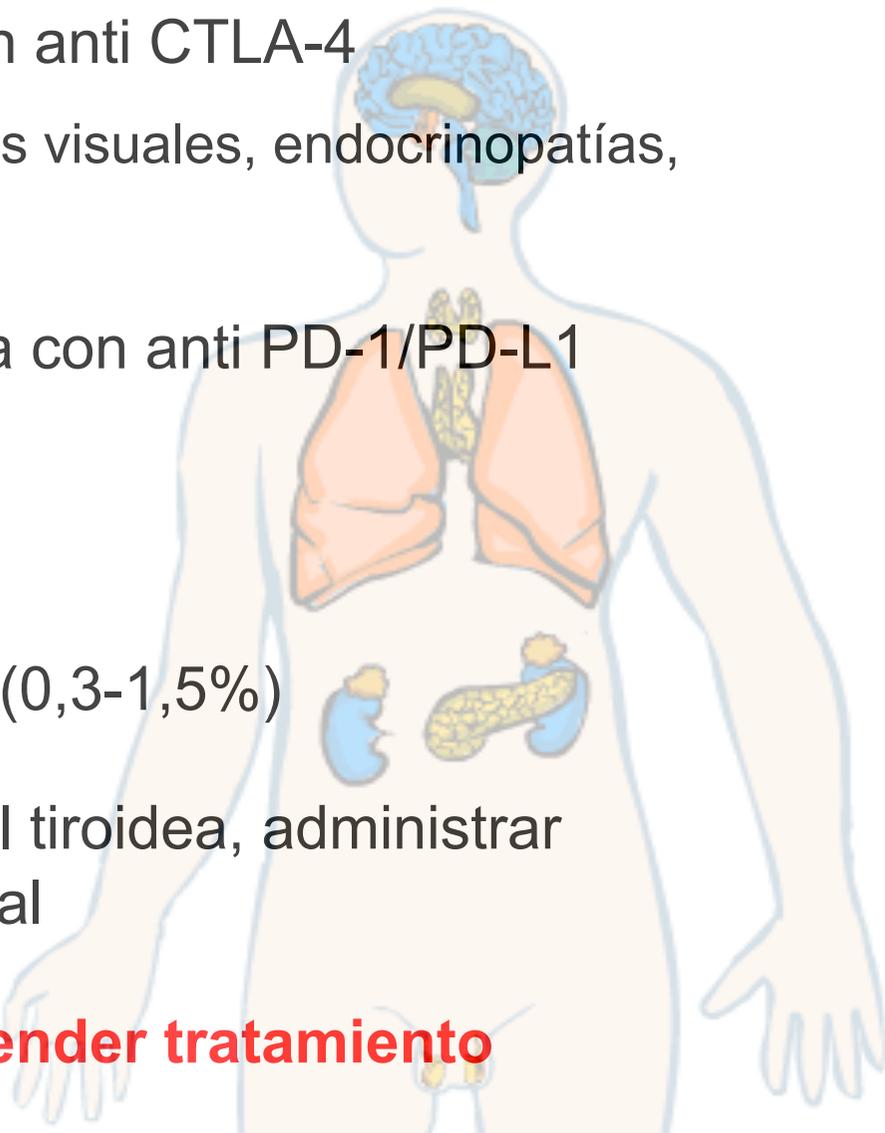
- ❖ Colitis: infliximab, vedolizumab
- ❖ Hepatitis: micofenolato de mofetilo, azatioprina. NO infliximab



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- 
- ❖ **Hipofisitis (9%)** > incidencia con anti CTLA-4
 - ❖ Dolor de cabeza, fatiga, cambios visuales, endocrinopatías, y/o hiponatremia

 - ❖ **Disfunción tiroidea** > incidencia con anti PD-1/PD-L1
 - ❖ Hipotiroidismo: 1,6-8,9%
 - ❖ Hipertiroidismo: 0,4-3,5%

 - ❖ **Insuficiencia adrenal primaria (0,3-1,5%)**

 - ❖ Antes de iniciar terapia hormonal tiroidea, administrar corticoides si insuficiencia adrenal

 - ❖ **Cuando toxicidad G4 no suspender tratamiento**

Evaluar hormonas primarias y hormonas hipofisarias

- Cortisol matutino bajo:
 - ACTH baja – insuficiencia adrenal secundaria a hipofisitis
 - ACTH alta – insuficiencia adrenal primaria
- Nivel de TSH bajo:
 - FT4 baja– hipotiroidismo central
 - FT4 alta – hipertiroidismo

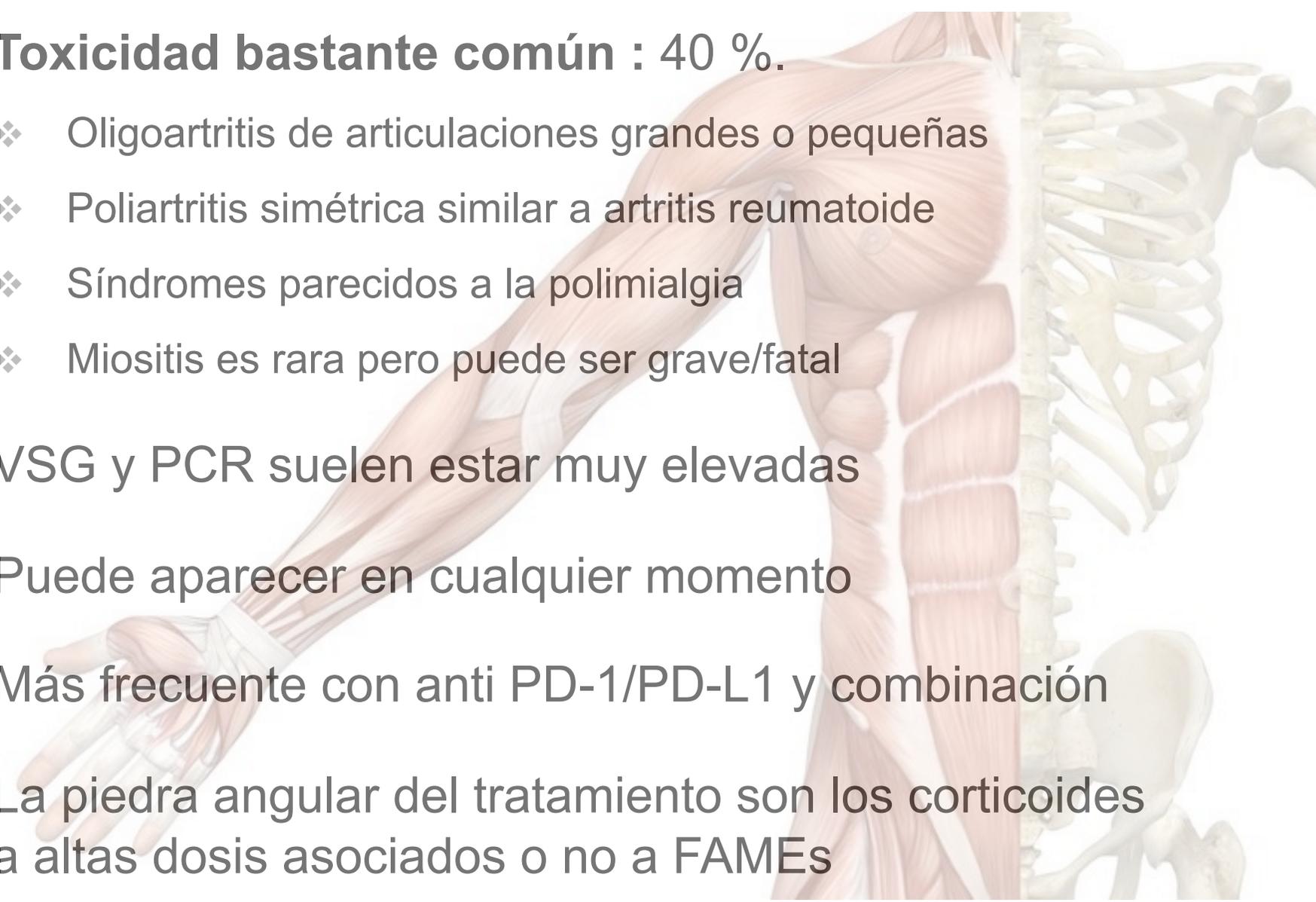
ACTH (Hormona corticotropa), FT4 (T4 libre, tiroxina libre), TSH (hormona estimulante del tiroides)

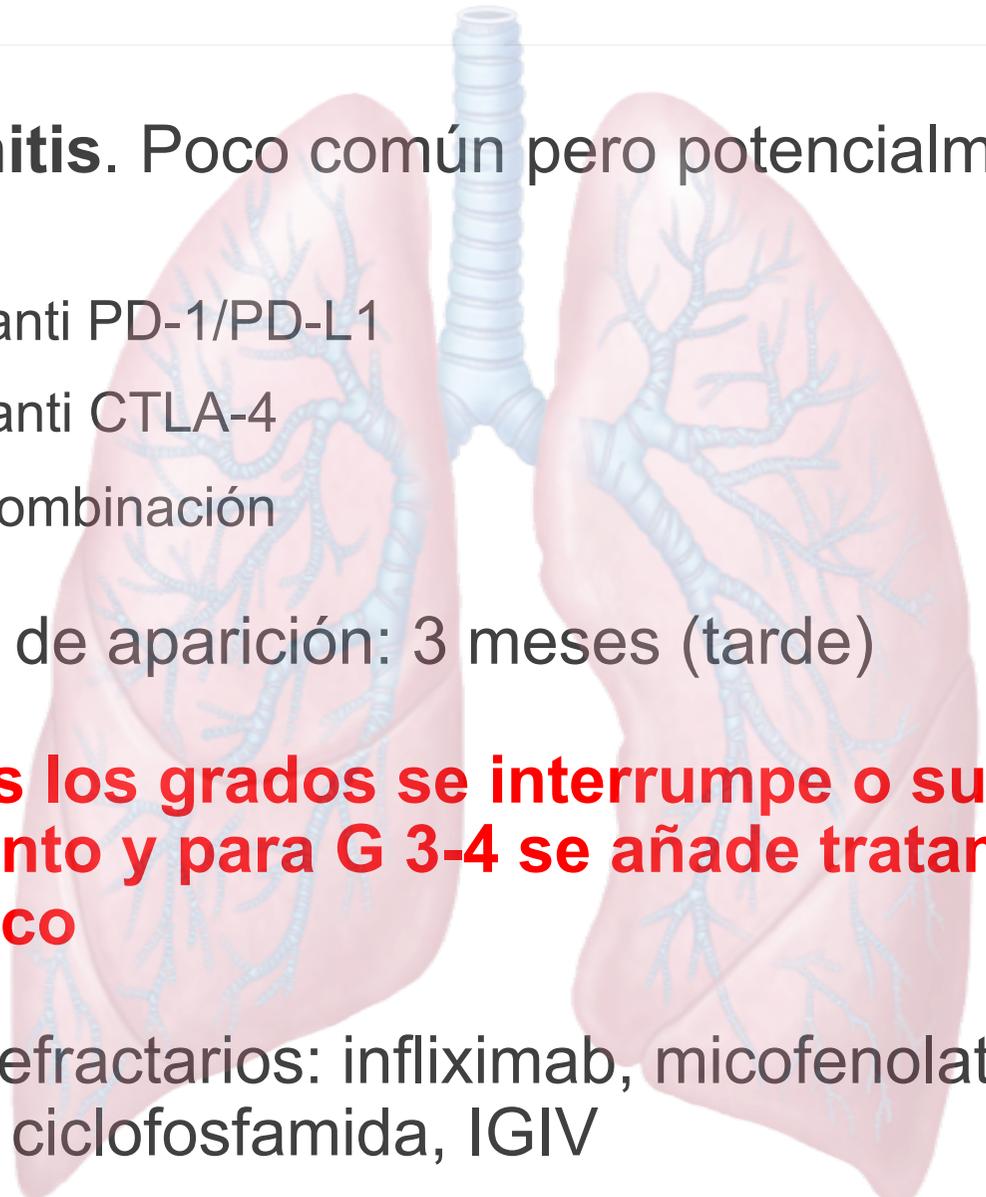
Brahmer et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol.2018.Feb 1410.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

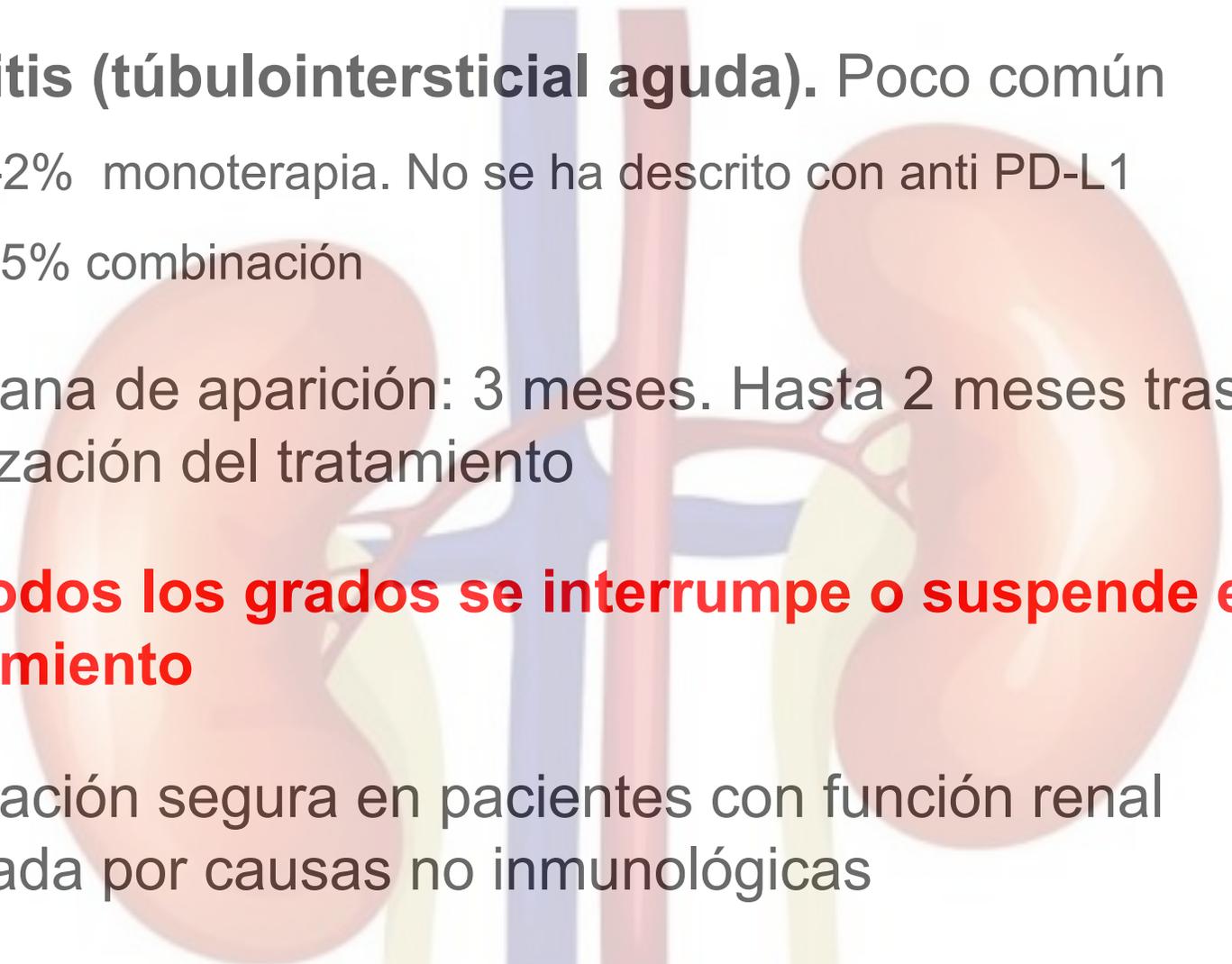
- 
- ❖ **Toxicidad bastante común : 40 %.**
 - ❖ Oligoartritis de articulaciones grandes o pequeñas
 - ❖ Poliartritis simétrica similar a artritis reumatoide
 - ❖ Síndromes parecidos a la polimialgia
 - ❖ Miositis es rara pero puede ser grave/fatal
 - ❖ VSG y PCR suelen estar muy elevadas
 - ❖ Puede aparecer en cualquier momento
 - ❖ Más frecuente con anti PD-1/PD-L1 y combinación
 - ❖ La piedra angular del tratamiento son los corticoides a altas dosis asociados o no a FAMEs

- 
- ❖ **Neumonitis.** Poco común pero potencialmente grave.
 - ❖ 2,7% anti PD-1/PD-L1
 - ❖ < 1% anti CTLA-4
 - ❖ 10% combinación
 - ❖ Mediana de aparición: 3 meses (tarde)
 - ❖ **En todos los grados se interrumpe o suspende el tratamiento y para G 3-4 se añade tratamiento antibiótico**
 - ❖ Corticorrefractarios: infliximab, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, IGIV

Tercera Reunión Anual del grupo:



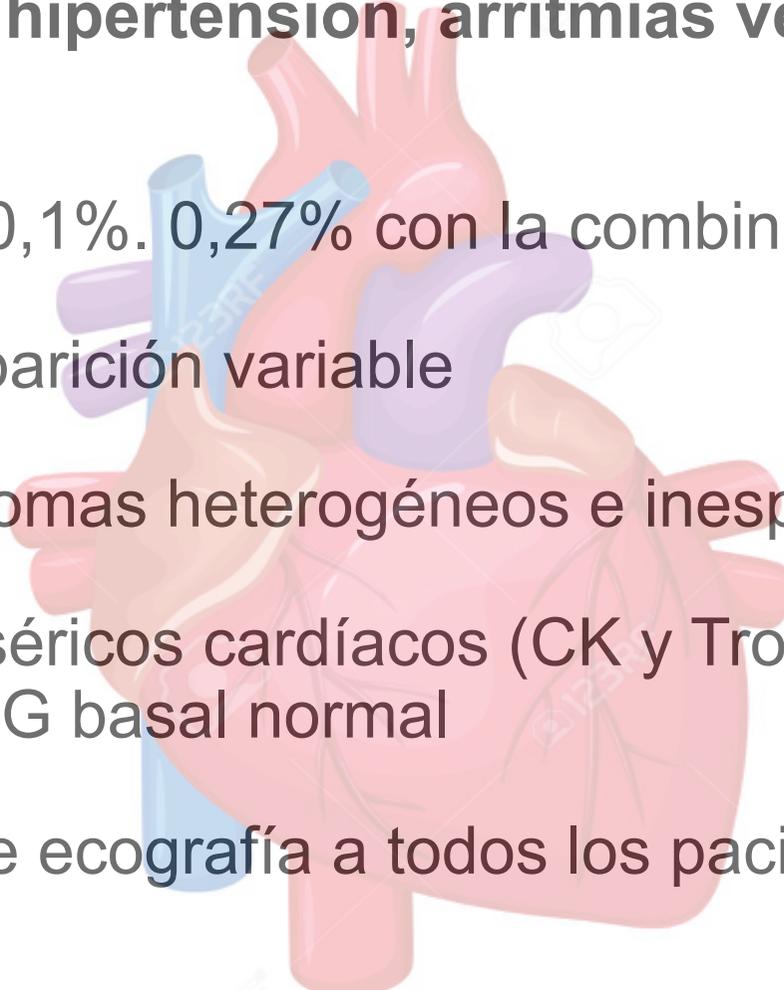
ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- 
- ❖ **Nefritis (túbulointersticial aguda).** Poco común
 - ❖ 1-2% monoterapia. No se ha descrito con anti PD-L1
 - ❖ 4,5% combinación
 - ❖ Mediana de aparición: 3 meses. Hasta 2 meses tras finalización del tratamiento
 - ❖ **En todos los grados se interrumpe o suspende el tratamiento**
 - ❖ Utilización segura en pacientes con función renal alterada por causas no inmunológicas
 - ❖ En pacientes trasplantados riesgo de rechazo

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

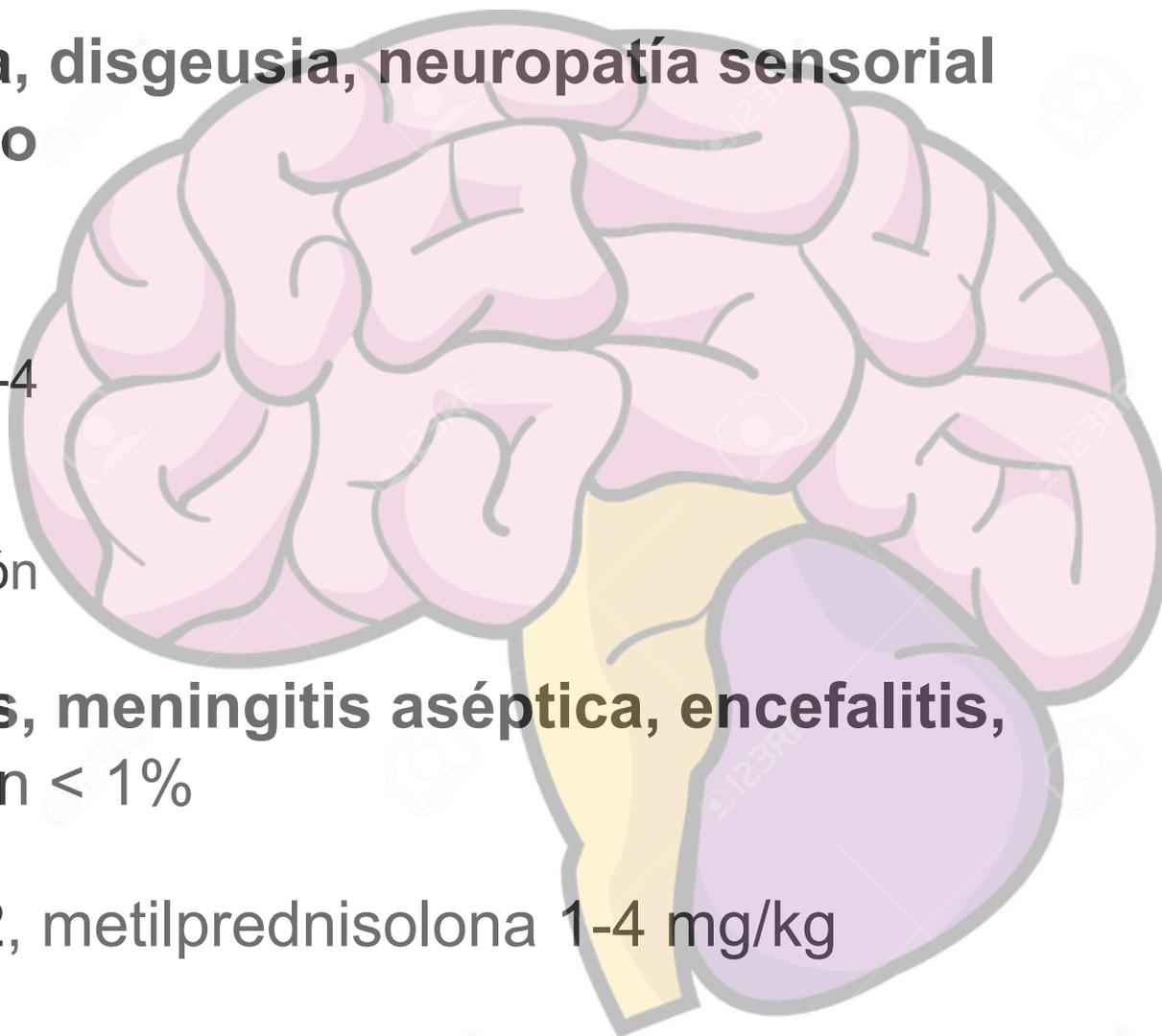
- 
- ❖ **Pericarditis, hipertensión, arritmias ventriculares, miocarditis**
 - ❖ Incidencia < 0,1%. 0,27% con la combinación
 - ❖ Tiempo de aparición variable
 - ❖ Signos y síntomas heterogéneos e inespecíficos
 - ❖ Marcadores séricos cardíacos (CK y Troponina I/T) elevados, ECG basal normal
 - ❖ Debe hacerse ecografía a todos los pacientes sintomáticos
 - ❖ **Suspensión del tratamiento (permanente para $G>1$)**

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- ❖ **Dolor de cabeza, disgeusia, neuropatía sensorial periférica, mareo**
- ❖ **Incidencia:**
 - ❖ 3,8% anti CTLA-4
 - ❖ 6,1% anti PD-1
 - ❖ 12% combinación
- ❖ **Miastenia gravis, meningitis aséptica, encefalitis, Guillain Barré en < 1%**
- ❖ **Si toxicidad $G \geq 2$, metilprednisolona 1-4 mg/kg**



Tercera Reunión Anual del grupo:



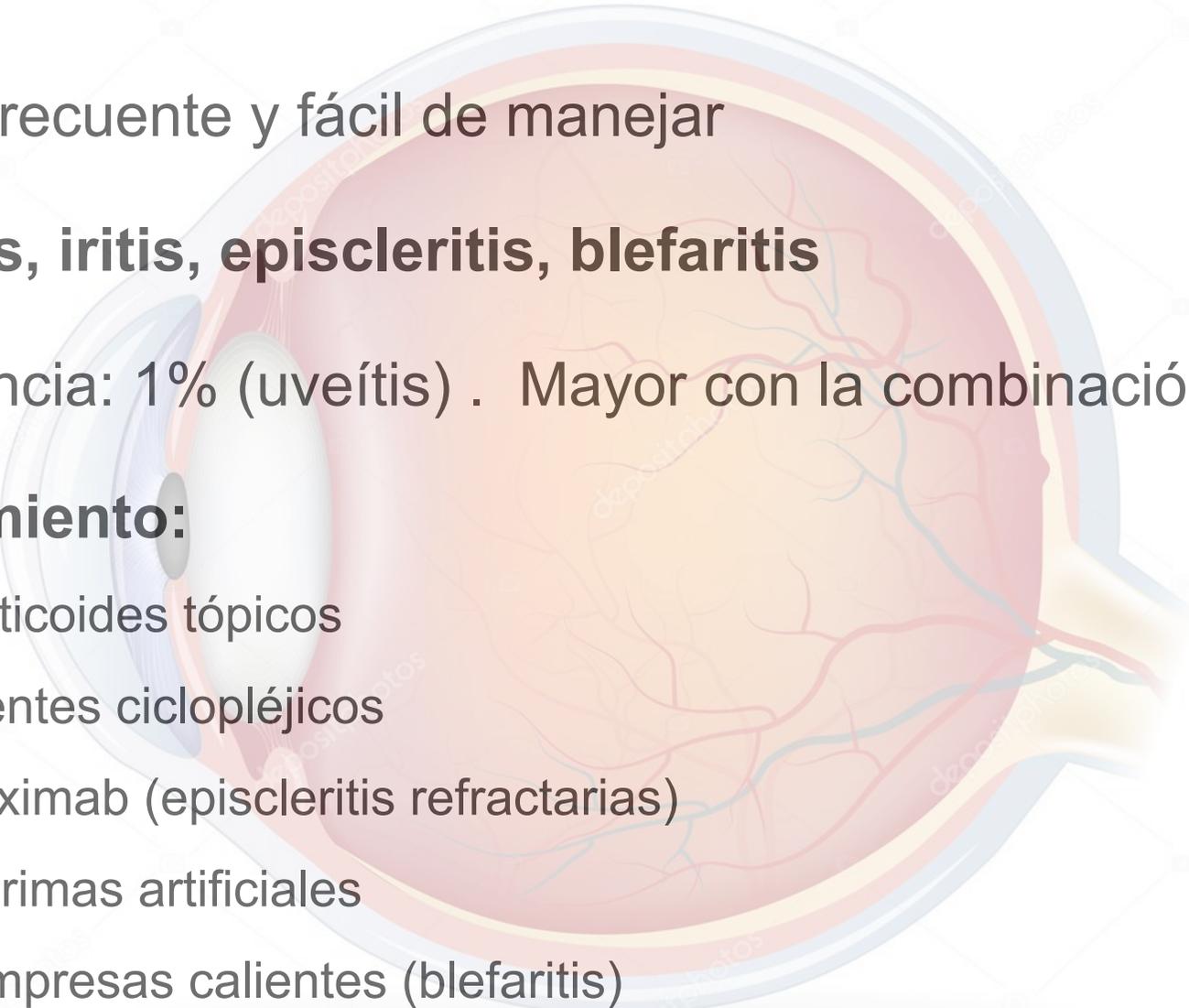
ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- ❖ **Anemia (G 1-4): 11%**
 - ❖ Anemia aplásica, AHAI, aplasia pura de células rojas
- ❖ **Trombocitopenia (G 1-4): 8%**
 - ❖ PTT
- ❖ **Linfopenia: CD4**
 - ❖ Profilaxis para CMV y *Pneumocystis*
- ❖ La mayoría de los pacientes responden a la suspensión del tratamiento, corticoides, IGIV y tratamiento de soporte
- ❖ **Suspender cuando G1 si: PTT adquirida, anemia aplásica, hemofilia adquirida**

Tercera Reunión Anual del grupo:



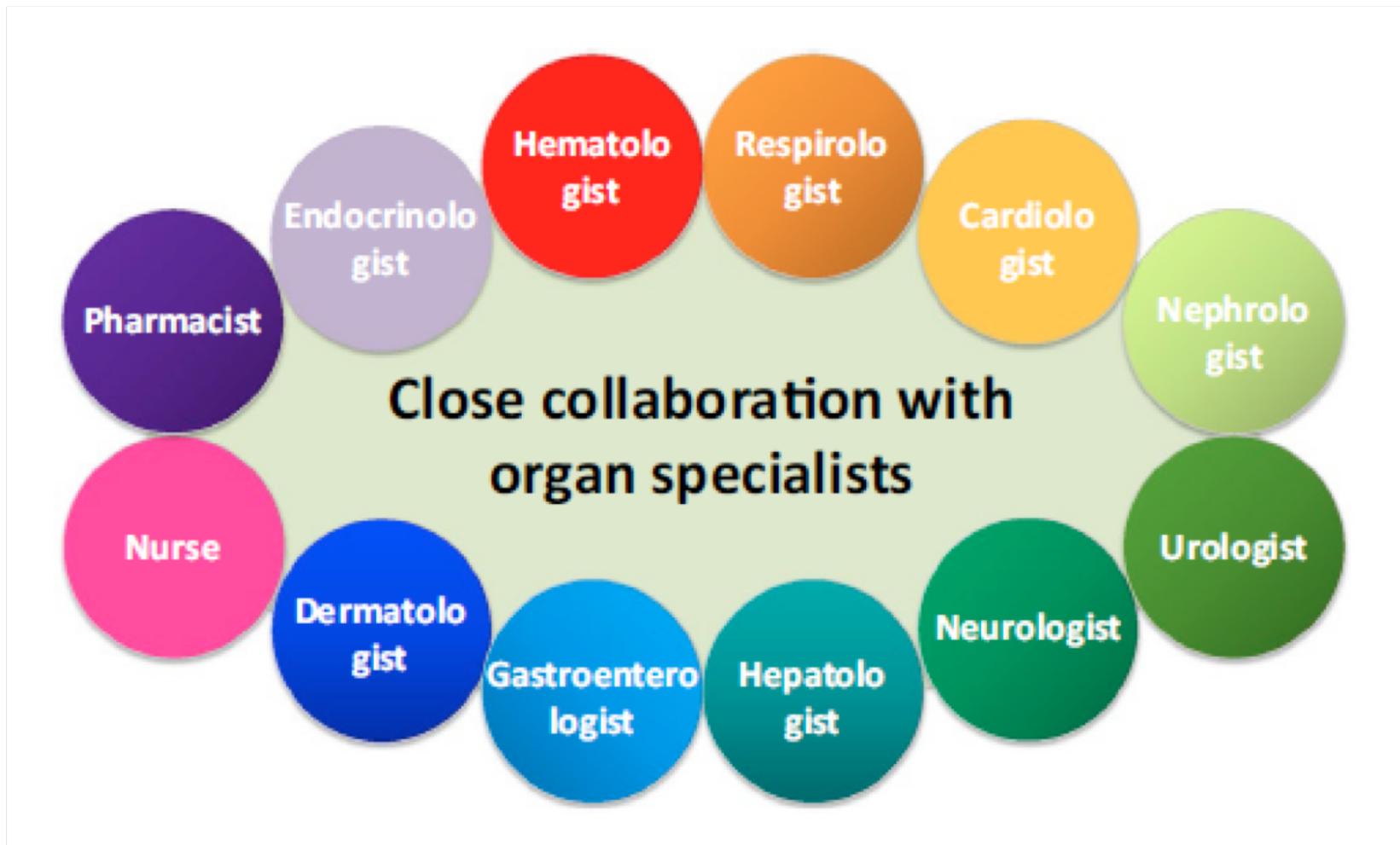
ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- 
- ❖ Poco frecuente y fácil de manejar
 - ❖ **Uveítis, iritis, episcleritis, blefaritis**
 - ❖ Incidencia: 1% (uveítis) . Mayor con la combinación
 - ❖ **Tratamiento:**
 - ❖ Corticoides tópicos
 - ❖ Agentes ciclopléjicos
 - ❖ Infliximab (episcleritis refractarias)
 - ❖ Lágrimas artificiales
 - ❖ Compresas calientes (blefaritis)

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



Nagai et al. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a revision and update. International Journal of Clinical Oncology. [https:// doi.org//10.1007/s10147-018-1259-6](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1259-6)

Tercera Reunión Anual del grupo:



**ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO**

History

- ◆ Detailed questioning for autoimmune, infectious disease, endocrine and organ-specific disease history
- ◆ History of base line bowel habit (frequency of bowel movements, usual stool consistency)

Blood tests

- ◆ CBC
- ◆ CMP
- ◆ TSH
- ◆ HbA1c
- ◆ Free T4
- ◆ Total CK
- ◆ Infectious disease screen: HBsAg, HBsAb, HBcAb, hCAb, CMV antibody, T-spot test, HIV antibody, HIV antigen (p24)^a
- ◆ Fasting lipid profile

Dermatologic examination

- ◆ Full skin and mucosal exam, taking note of the extent and type of lesions present

Pulmonary tests

- ◆ Baseline oxygen saturation on room air and during ambulation

Cardiac tests

- ◆ ECG
- ◆ Troponin I or T: baseline and weekly for 6 weeks^b

Additional screening tests recommended in patients with pre-existing organ disease/at risk of organ-specific toxicity

Endocrine tests

- ◆ 8 am cortisol
- ◆ 8 am ACTH

Cardiac tests

- ◆ Brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT pro-BNP)

Pulmonary tests

- ◆ PFTs^c
 - ◆ 6MWT^c
-

Enfermedades autoinmunes

- ✓ **Weinstock et al.** 22 ECs anti PD-1/PD-L1. 6/522 empeoran (G3-G4)
- ✓ **Leonardi et al.** Análisis retrospectivo multicéntrico de 46 pacientes con CPNM y enfermedad autoinmune tratados con anti PD-1. Ocho pacientes (17%) sufren exacerbación de su enfermedad
- La frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones podría depender del tipo de enfermedad autoinmune
- Registro **REISAMIC** (*Registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie*)

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Retratamiento después de interrupción por irEAs

- ✓ **Santini et al.** Análisis retrospectivo de 71 pacientes con CPNM avanzado tratados con anti PD-1/PD-L1 con tratamiento interrumpido por irEAs (neumonitis, colitis, rash, hepatitis)
 - ✓ **32 suspenden tratamiento**
 - ✓ **39 retratados**
 - ✓ **10/39 (26%) recurrencia del mismo irEA**
 - ✓ **9/39 (23%) nuevo irEA**
- ✓ **Pollack et al.** Análisis retrospectivo de 80 pacientes con melanoma metastásico tratados con la combinación con tratamiento interrumpido por irEAs. Retratamiento con anti PD-1.
 - ✓ **14/80 (18%) recurrencia del mismo irEA**
 - ✓ **17/80 (21%) nuevo irEA**

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Retratamiento después de interrupción por Eas

- ❖ Si un paciente había alcanzado respuesta objetiva antes de interrumpir el tratamiento por un efecto adverso, es posible que esta respuesta sea duradera y el reinicio de la terapia no sea necesario
- ❖ Para los pacientes que aún no habían respondido o con respuesta inadecuada antes de la interrupción, puede ser razonable reiniciar el tratamiento tras la resolución de la toxicidad

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- ❖ Brahmer JR et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. **ASCO clinical practice guidelines**. J Clin Oncol 2018. Feb 14
- ❖ Haanen JBAG et al. Management of toxicities from immunotherapy: **ESMO clinical practice guidelines** for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (supplement 4): iv 119-iv 142, 2017.
- ❖ Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. International Journal of Clinical Oncology. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1259->
- ❖ Weinstock et al (2017). FDA analysis of patients with baseline autoimmune diseases treated with PD-1/PD-L1 immunotherapy agents. J Clin Oncol. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3018
- ❖ Leonardi GC et al. Use of PD-1 pathway inhibitors among patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and preexisting autoimmune disorders. J Clin Oncol. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9081
- ❖ Santini FC et al (2017). Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. J Clin Oncol. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9012
- ❖ Pollack MH et al (2018). Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events during combined anti-CTLA-4 and anti-PD-1 in metastatic melanoma. Ann Oncol 29 (1): 250-255

