

Seguridad de los Fármacos Inmuno-Oncológicos

Controversias desde la Farmacia Oncológica

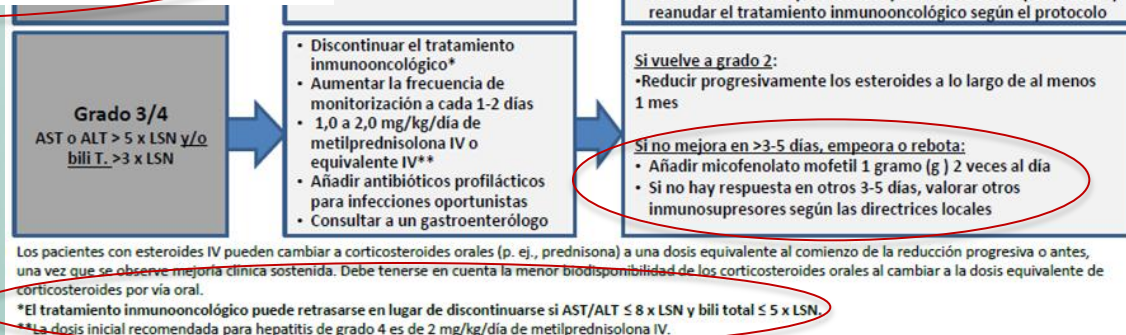
Marga Garrido, PhD, BCOP
Hospital Costa del Sol, Marbella

- ¿Existen diferencias en el abordaje propuesto para el manejo de los Efectos Adversos inmunorelacionados (EAir)?
- ¿Disponemos de alternativas para el tratamiento de los EAir cuando no se obtiene la respuesta deseada?
- ¿Se puede usar inmunoterapia con anti-CTLA4 o anti-PD1 en pacientes con enfermedad autoinmune de base?
- ¿Podrían otros fármacos interferir en la actividad de la inmunoterapia contra el cáncer?
- Estrategias de prevención de EAir. ¿Profilaxis primaria?
¿Biomarcadores?

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Colitis Inmunorrelacionada	Diarrea o colitis de Grado 3 - OPDIVO en monoterapia	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	- OPDIVO+ipilimumab	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) de Grado 2 o bilirrubina total	Suspender la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT de Grado 3 ó 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento

Ficha Técnica Opdivo®



¿Existen alternativas de tratamiento de EAir?

Table 1 Additional therapy options for cases refractory to standard steroid therapy

Agent	High-dose pulsed corticosteroids (hepatitis)	MMF	Calcineurin inhibitors	ATG	Infliximab (colitis)
Suggested dosage	Methylprednisolone 1 g daily IV for 3 doses*	500 mg bd	Cyclosporin A: 2 mg/kg IV Tacrolimus: titrate to levels	1.5 mg/kg daily for 1–2 doses	5 mg/kg (fortnightly)
Advantages	Rapid onset	T cell and B cell inhibition	Potent T cell inactivation	Potent T cell inactivation	Established role in colitis
Disadvantages	Well tolerated Steroid side effects Psychiatric disturbances Insomnia	Slow onset Potential toxicity (marrow suppression and diarrhea)	Can be given IV Slow onset Potential toxicity Renal toxicity	Can be given IV Limited availability High cost Potential toxicity (sepsis) Renal toxicity	Rapid onset High cost Small risk of perforation Can cause liver failure and/or deranged LFT's
Level of evidence ^{30–32}	IV	IV	IV	IV	IV

*High dose pulsed methylprednisolone must be followed by a slow steroid taper over at least 1 month from a starting dose of 1–2 mg/kg/day prednisone or equivalent. Liver function test (LFT).

VOLUME 29 • NUMBER 9 • MARCH 20 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Resolution of Severe Ipilimumab-Induced Hepatitis After Antithymocyte Globulin Therapy

Case Reports

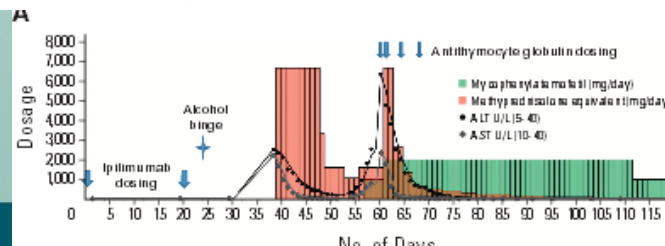
Dis Dis Sci (2012) 57:2233–2240
DOI 10.1007/s10620-012-2140-5

CASE REPORT

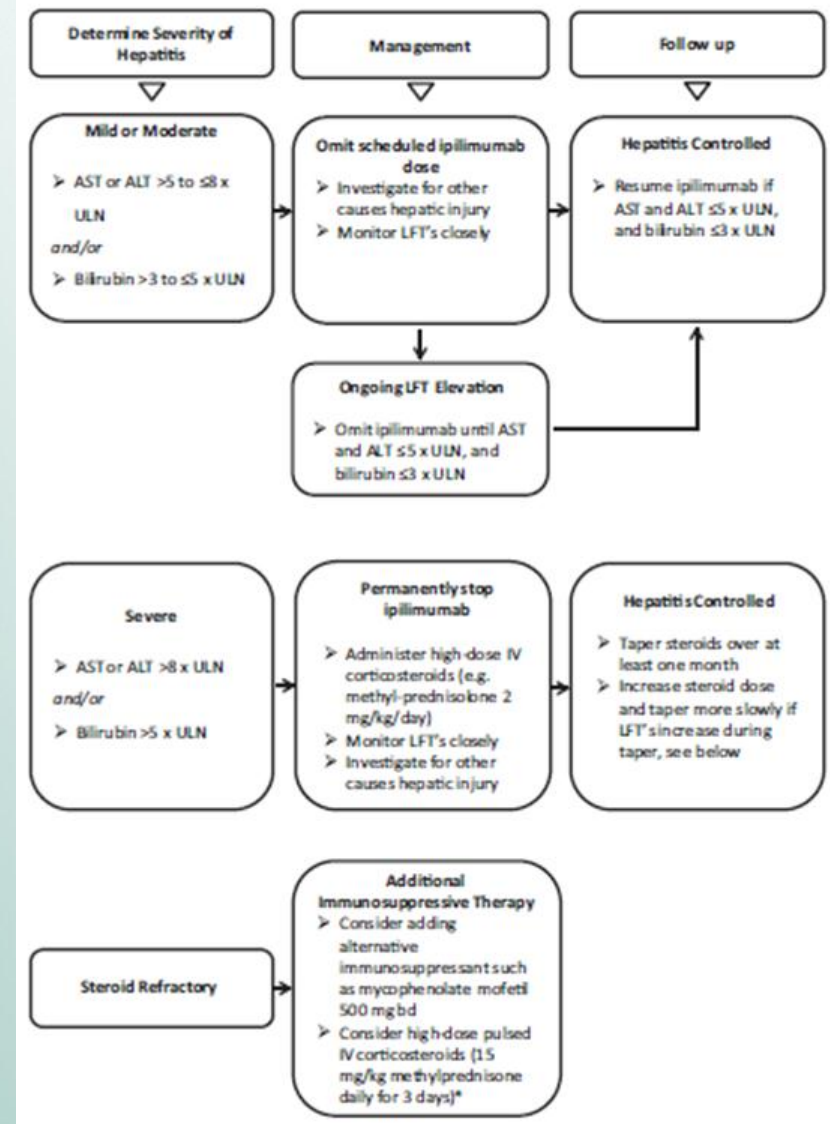
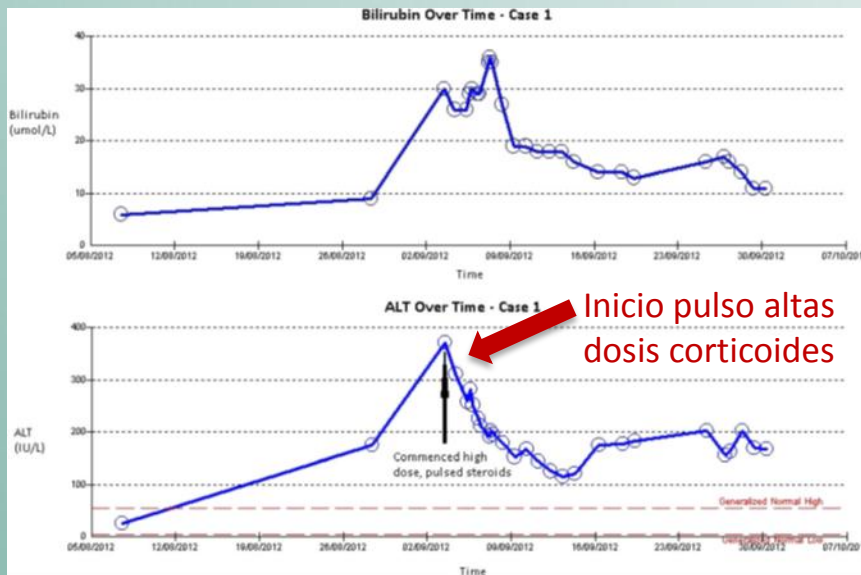
Pathologic Changes in Ipilimumab-Related Hepatitis in Patients with Metastatic Melanoma

David E. Kleiner • David Berman

Resolución EAir tras uso de micofenolato, tacrolimus



¿Existen alternativas de tratamiento de EAir?



¿Se pueden tratar pacientes con enfermedades autoinmunes de base?

- ❖ Pacientes con enfermedades autoinmunes no evaluados en Ensayos Clínicos
- ❖ Experiencia limitada, casos publicados
- ❖ Dudas sobre posible exacerbación enfermedad autoinmune o aumento EAir

Bostwick et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2015) 3:19
DOI 10.1186/s40425-015-0064-2



CASE REPORT

Open Access

Rapid complete response of metastatic melanoma in a patient undergoing ipilimumab immunotherapy in the setting of active ulcerative colitis

A Doran Bostwick¹, April K Salama² and Brent A Hanks^{2*}

Cancer Immunol Immunother (2014) 63:1341–1346
DOI 10.1007/s00262-014-1607-y

ORIGINAL ARTICLE

Successful treatment with Ipilimumab and Interleukin-2 in two patients with metastatic melanoma and systemic autoimmune disease

Magnus Pedersen · Rikke Andersen · Peter Nørgaard ·
Søren Jacobsen · Peter Thielsen · Per thor Straten ·
Inge Marie Svane

Kyi et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2014, 2:35
<http://www.immunotherapyofcancer.org/content/2/1/35>



CASE REPORT

Open Access

Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease

Chrisann Kyi¹, Richard D Carvajal^{2,3}, Jedd D Wolchok^{2,3} and Michael A Postow^{2,3*}

¿Se pueden tratar pacientes con enfermedades autoinmunes de base?

Original Investigation

Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders

Douglas B. Johnson, MD; Ryan J. Sullivan, MD; Patrick A. Ott, MD, PhD; Matteo S. Carlini, MBBS; Nikhil I. Khushalani, MD; Fei Ye, PhD; Alexander Guminski, MD, PhD; Igor Puzanov, MD; Donald P. Lawrence, MD;

Table 2. Autoimmune Exacerbations and Grade 3 to 5 Immune-Related Adverse Events

Patient No.	Baseline Condition	Autoimmune Exacerbation	Treatment	Immune-Related Adverse Event	Treatment	Outcome Notes
2	Sarcoidosis	...	...	Glaucoma	Ocular steroids	
3	RA	Joint pain	As for hypophysitis	Hypophysitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 6 wk; now receiving 7.5 mg	Durable CR
4	RA	...	...	Thyroiditis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 2 wk	
5	Psoriasis	Worsening plaques	As for colitis	Colitis	Methylprednisolone 2 mg/kg tapered over 6 wk	After 1 dose
6	Psoriasis, Graves disease	...	...	Hypophysitis	Prednisone 30 mg ×1 wk, transition to hydrocortisone over 5 d	PR
8	RA, polymyalgia rheumatica	Joint pain, myalgias	Prednisone 30 mg/d tapered over 1 mo	...	...	After 3 d
9	RA	Joint pain	Prednisone 15 mg/d down to 10 mg	...	...	After 7 mo
11	Transverse myelitis	...	...	Colitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 8 wk	
12	Crohn disease	...	...	Colitis	Methylprednisolone 1 mg/kg tapered over 8 wk	After 1 dose
14	Ulcerative colitis	Diarrhea, disease flare	Infliximab, dexamethasone 2 mg daily ^a	...	...	PR
15	Inflammatory arthritis ^b	Joint pain	As for colitis	Colitis	Prednisone 1 mg/kg tapered over 4 wk, infliximab	...
20	Psoriasis	...	...	Hypophysitis	Prednisone 50 mg ×1 dose, then 5 mg daily	...
23	Sarcoidosis	Hypercalcemia, renal insufficiency	Prednisone 25 mg/d, tapered to 20 mg after 4 wk	...	...	Ongoing SD
24	RA	Joint pain	Prednisone 10 mg/d, now receiving 8 mg/d	...	...	Ongoing PR
28	Psoriasis	...	...	Presumed colitis grade 5	Methylprednisolone 1 mg/kg	Patient died

Abbreviations: CR, complete response; ellipses, none; PR, partial response; RA, rheumatoid arthritis; SD, stable disease.

^a Receiving dexamethasone for brain metastases; infliximab was added with onset of diarrhea.

^b Patient developed a chronic, inflammatory-appearing arthritis during nivolumab therapy that improved with use of low-dose steroids and hydroxychloroquine.

- ❖ 27% pacientes presentaron exacerbación de su enfermedad autoinmune de base (requirieron corticoides)
- ❖ Normalmente manifestaciones incrementadas síntomas previos
- ❖ 33% pacientes EAir grados 3-5 (colitis principalmente)
- ❖ 50% pacientes no *flare* enfermedad autoinmune ni EAir

- Valorar beneficio/riesgo
- Monitorizar

▼OPDIVO®
(nivolumab)

Tarjeta de información para el paciente

Esta tarjeta contiene información importante sobre seguridad que usted tiene que conocer antes y durante el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Lleve esta tarjeta con usted en todo momento y muéstresela a cualquier médico que participe en su tratamiento, no solo al médico especialista que se lo ha prescrito y siempre que acuda a un hospital.

⚠ Este medicamento es sujeto a seguimiento adicional, es importante comunicar los efectos adversos que pudiera usted tener. Puede consultar la forma de hacerlo en el prospecto del medicamento.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) julio 2016

*Disponible en la web de la AEMPS
www.aemps.gob.es*

 Bristol-Myers Squibb

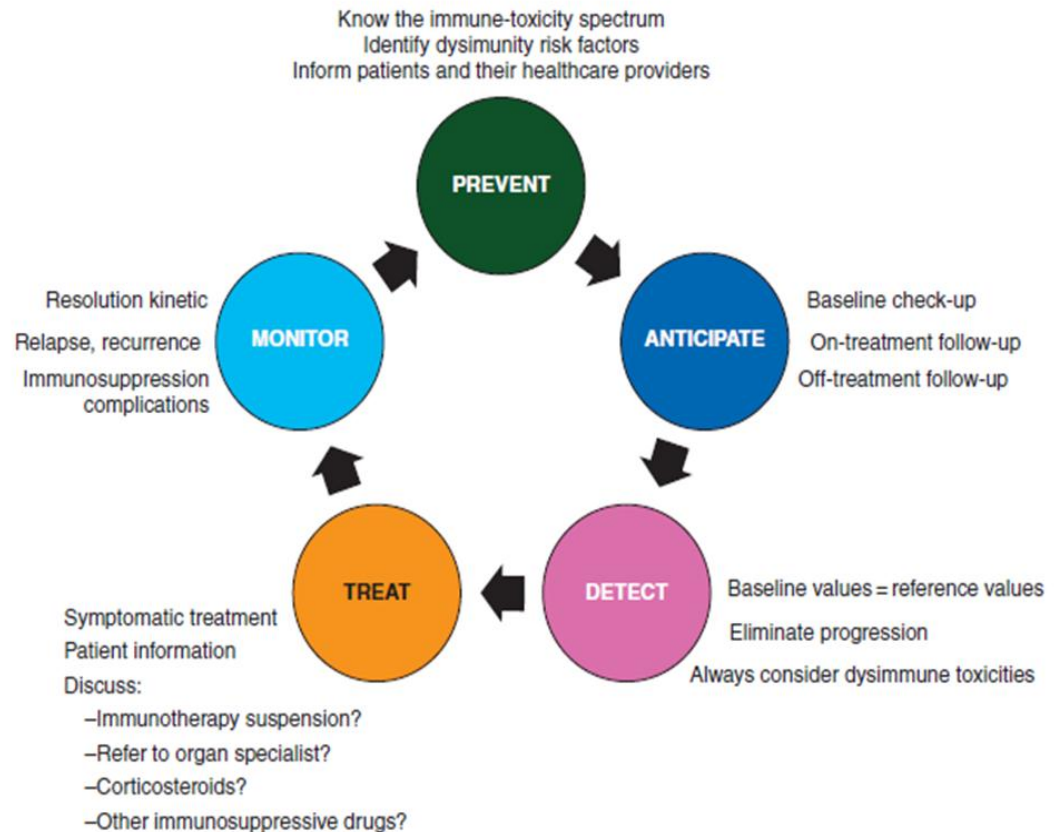


Figure 1. The five pillars of immunotherapy toxicity management.

- **Otras:** dolor y enrojecimiento de la piel, inflamación del tejido conectivo, disminución del apetito, pérdida de proteínas, debilidad de los músculos.

Es importante que sea consciente de los síntomas de inflamación. Nivelumab o nivolumab puede afectar su sistema inmunitario y podría causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. La inflamación de los tejidos y alteraciones inflamatorias podrían suponer una amenaza para la vida. Consulte también con su médico si no aparece en esta tarjeta.

¿Podrían otros fármacos interferir con la inmunoterapia?

- No se espera competición enzimática (citP450)
- Vigilar incidencia y gravedad de RA en pacientes tratados con fármacos implicados en desarrollo de enfermedades autoinmunes
- Precaución con algunos fármacos (anticoagulantes...)
- Uso de CORTICOIDES
NO parece afectar
respuesta al tratamiento



Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis.

Jeffrey S. Weber, Scott Joseph Antonia, Suzanne Louise Topalian, Dirk Schadendorf, James M. G. Larkin, Mario Sznol, Helen Y Liu, Ian Waxman and Caroline Robert

Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD; University of Essen, Essen, Germany; Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; Yale School of Medicine and Smilow Cancer Center, Yale University, New Haven, CT; Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; Gustave Roussy and INSERM Unité 981, Villejuif-Paris-Sud,

TR 44% pacientes recibieron
inmunomoduladores vs 36%

¿Podrían otros fármacos interferir con la inmunoterapia?

VOLUME 33 • NUMBER 28 • OCTOBER 1 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Troy Z. Horvat, Nelly G. Adel, Thu-Oanh Dang, Parisa Montaz, Micha Richard D. Carvajal, Mark A. Dickson, Sandra P. D'Angelo, Kaitlin M. Jedd D. Wolchok, and Paul B. Chapman

- Revisión 298 pacientes tratados con ipilimumab (melanoma)
- 35% precisaron tratamiento con corticoides sistémicos, 10% además anti-TNF α
- SG y TTF no afectados por tratamiento con corticoides

Ipilimumab-Induced irAEs Requiring Immunosuppression

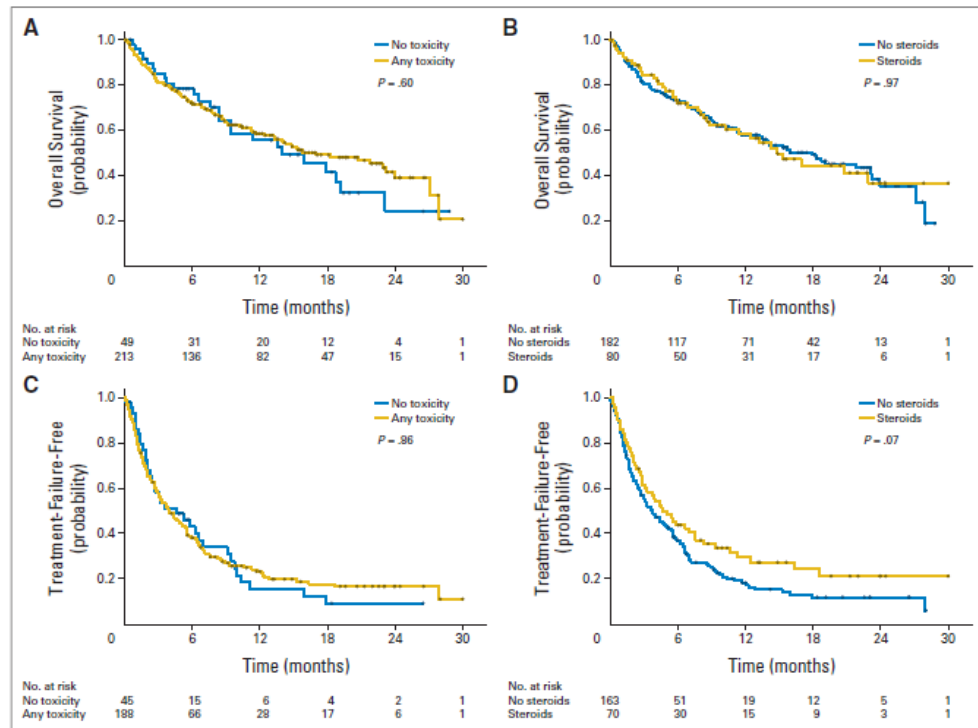


Fig 3. Landmark of correlates of overall survival (OS) and time to treatment failure (TTF) in patients treated with ipilimumab. OS shown after landmark analysis and stratifying by whether patients (A) had immune-related adverse event (irAE) or (B) required systemic corticosteroids. TTF shown after landmark analysis and stratifying by whether patients (C) had irAE or (D) required systemic corticosteroids. Black dots represent censored patients.

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study Comparing the Tolerability and Efficacy of Ipilimumab Administered with or without Prophylactic Budesonide in Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma

Jeffrey Weber,¹ John A. Thompson,² Omid Hamid,³ David Minor,⁴ Asim Amin,⁵ Ilan Ron,⁶ Ruggero Ridolfi,⁷ Hazem Assi,⁸ Anthony Maraveyas,⁹ David Berman,¹⁰ Jonathan Siegel,¹⁰ and Steven J. O'Day³

No recomendado uso budesonida para profilaxis diarrea grado ≥ 2

Table 2. Rate of grade ≥ 2 diarrhea in patients given ipilimumab with or without prophylactic budesonide

Patients with grade ≥ 2 diarrhea*	Ipilimumab + budesonide (group A; n = 58)	Ipilimumab + placebo (group B; n = 57)	Total (N = 115)
Grade 2, n (%)	11 (19.0)	10 (17.5)	21 (18.3)
Grade 3, n (%)	6 (10.3)	10 (17.5)	16 (13.9)
Grade 4, n (%)	2 (3.4)	0	2 (1.7)
Grade ≥ 2 diarrhea rate, n (%)	19/58 (32.7)	20/57 (35.0)	39/115 (33.9)
95% CI [†]	21.0-46.3	22.9-48.8	—
Difference in rate of grade ≥ 2 diarrhea, % [‡]	2.3		—
95% CI [§]	-15.2 to 19.9		—

*Patients reporting grade ≥ 2 diarrhea inflammatory events regardless of causality before week 24 or first maintenance treatment.

[†]Clopper and Pearson method.

[‡]Difference in rates between the budesonide arm and (minus) the placebo arm.

[§]Estimate and 95% CI for difference in rate of grade ≥ 2 diarrhea are computed using the Mantel-Haenszel method, stratified by previous use of immunotherapy (yes versus no) as recorded at randomization.

Journal of Clinical Oncology, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts.
Vol 32, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2014: 9096
© 2014 American Society of Clinical Oncology

Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab.

Katja Schindler, Kaan Harmankaya, Deborah Kuk, Joanna Mangana, Olivier Michielin, Christoph Hoeller, Reinhard Dummer, Hubert Pehamberger, Jedd D. Wolchok and Michael Andrew Postow

Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1.
Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 2505
© 2011 American Society of Clinical Oncology

Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis.

M. K. Callahan, A. Yang, S. Tandon, Y. Xu, S. K. Subudhi, R. A. Roman, A. I. Heine, E. Pogoriler, D. Kuk, K. Panageas, J. D. Yuan, J. P. Allison and J. D. Wolchok



