

# Prekinitev zdravljenja in reindukcija zdravljenja z imunskimi kontrolnimi točkami

## Treatment discontinuation and rechallenge of immune checkpoint inhibitors

dr. Rok Devjak, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Povzetek

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so novejša oblika sistemskega zdravljenja, ki so povezani s potencialni razvojem imunsko pogojenih neželenih dogodkov (irAE). Po razrešenem irAE obstaja možnost ponovne uvedbe ZIKT. Z naraščanjem števila bolnikov, ki so primerni za zdravljenje z ZIKT, se povečuje tudi število podatkov o varnosti in učinkovitosti ponovne uvedbe ZIKT po nastalem irAE. V prispevku sta povzeti dve nedavni študiji, ki analizirata podatke o ponovni uvedbi ZIKT po razrešenem irAE.

**Ključne besede:** zaviralci imunskih kontrolnih točk, ZIKT, ponovna uvedba, imunsko pogojeni neželeni dogodek (irAE)

### Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are newer forms of systemic therapy associated with the potential development of immune-related events (irAEs). Patients after resolved irAEs are candidates for ICIs rechallenge. As the number of patients eligible for ICIs therapy increases, so does the amount of data on the safety and efficacy of reinitiating ICIs after an irAE has occurred. Two recent studies analyzing data on rechallenge of ICIs after resolved irAE are summarized.

**Keywords:** immune checkpoint inhibitors (ICI), rechallenge, immune related adverse event (irAE)

## 1. Uvod

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so znatno izboljšali klinični izhod pri različnih tipih rakov v napredovalih stadijih in vsebolj tudi v zgodnjih stadijih. Število bolnikov, ki so zdravljeni z ZIKT, se nenehno povečuje in se tovrsten trend tudi pričakuje, saj se indikacije za uporabo nenehno širijo. Uporaba ZIKT je povezana z imunsko pogojenimi neželenimi učinki (irAE), ki so potencialno hudi ali celo smrtni. Imunsko pogojeni neželeni učinki se najpogosteje pojavijo v črevesju, jetrih, pljučih, hipofizi, ščitnici in koži čeprav se lahko pojavijo tudi hudi neželeni učinki na srcu, živčnem sistemu in ostalih organih.

Večina irAE izzveni po prekinitvi z ZIKT in zdravljenju s steroidi. Trenutne onkološke smernice priporočajo trajno prekinitev ICI samo za najhujše irAE, ki so gradirane 4.stopnje po "Common Terminology Criteria for Adverse Events". Načeloma je ponovna uvedba ZIKT po začasni prekinitvi v mnogih primerih možna, vendar so na voljo le omejeni podatki o varnosti ponovne uvedbe ZIKT po irAE. Nedavne študije ponovne uvedbe ZIKT v majhnih kohortah so poročale o stopnji ponovitve enakega irAE v razponu od 18 % do 42 %.(10-14) V teh kohortnih analizah so zajeti polnici zdravljeni z ZIKT iz skupine anti PD-1 ali anti PD-L1, oziroma so utrpeli specifičen irAE (npr. kolitis). Trenutno pa še ni na voljo podatkov večjih skupin bolnikov, ki bi prejimali katerikoli režim ZIKT.

## 2. Metode in Materiali

Zajeti sta retrospektivna farmakovigilancijska študija, kjer je bilo analiziranih 6123 primerov irAE, ki so bili povezani z zdravljenjem z ZIKT, od tega 452 ponovne uvedbe; ter metanaliza 789 ponovne uvedbe ZIKT po razrešenem irAE.

### 3. Rezultati

V obsevrvacijski, presečni, farmakovigilančni kohortni raziskavi Dolladile s sodelavci so bili zbrani in analizirani prikazi primerov iz 130 držav od leta 1967 do 1. september 2019. Vključeni so bili vsi zaporedni primeri ICI z vsaj enim povezanim irAE. Primarni izid je bila stopnja ponovitve začetnega irAE po ponovnem izzivu ICI. Sekundarni izidi so vključevali dejavnike, povezane s ponovitvijo po ponovnem izzivu med informativnimi ponovnimi izzivi, stopnjo ponovitve glede na režim ICI (protiprogramirana celična smrt 1 ali protiprogramirana celična smrt liganda 1 v monoterapiji, anticitotoksični T-limfocitni antigen-4 monoterapija ali kombinirano zdravljenje) in stopnja pojavljanja drugačnega irAE po ponovnem zdravljenju. Zbranih je bilo skupno 24 079 primerov irAE, ki so bili povezani z zdravljenjem z ZIKT. Med irAE je bilo 452 od 6123 irAE, povezanih s ponovno uvedbo ZIKT (7,4 %), informativnih ponovnih izzivov. Prepoznali so 130 ponovitev (28,8 %; 95 % IZ, 24,8–33,1) začetnega irAE. Pri ponovnem uvedbi ZIKT po kolitisu (razmerje verjetnosti [OR], 1,77; 95 % IZ, 1,14–2,75; P = ,01), hepatitis (OR, 3,38; 95 % IZ, 1,31–8,74; P = ,01), in pnevmonitisu (poročevalski OR, 2,26; 95-odstotni IZ, 1,18–4,32; P = ,01) sta bila povezana z višjo stopnjo ponovitve, medtem ko so bili adrenalni dogodki povezani z nižjo stopnjo ponovitve (poročevalski OR, 0,33; 95-odstotni IZ, 0,13–0,86; P = ,03) v primerjavi z drugimi irAE.

V drugi nedavni metanalizi Zhao s sodelavci, je bilo vključenih 789 primerov ponovne uvedbe ZIKT iz 18 kohortnih študij, 5 študij serije primerov in 54 poročil o primerih. Skupna incidenca irAE vseh in visoke stopnje po ponovnem zdravljenju pri bolnikih z rakom je bila 34,2 % oziroma 11,7 %. V primerjavi z začetnim zdravljenjem z ZIKT je ponovni izziv pokazal višjo incidenco za irAE vseh stopenj (OR, 3,81; 95 % IZ, 2,15–6,74; p < 0,0001), vendar podobno incidenco za irAE visoke stopnje (p > 0,05). Vrste inicialnih irAE (pnevmonitis in globalni irAE) in raka (nedrobnocelični pljučni rak in večkratni rak) so povzeli te ugotovitve. Gastrointestinalni irAE in časovni interval med začetnimi irAE in ponovno uvedbo ZIKT so bili povezani z večjo ponovitvijo irAE visoke stopnje (p < 0,05), medtem ko so bila začetna protitelesa proti PD-1/PD-L1 povezana z manjšo ponovitvijo (p < 0,05). Ponovni uvedba protiteles proti PD-1/PD-L1 je bila povezana z nižjo ponovitvijo irAE vseh stopenj (p < 0,05). Združeni ORR in stopnja kontrole bolezni po ponovnem izzivu sta bila 43,1 % oziroma 71,9 %, kar ni pokazalo pomembne razlike v primerjavi z začetnim zdravljenjem z ZIKT (p > 0,05).

### 4. Zaključek

Imunsko pogojeni neželeni dogodek je lahko resen ali celo fatalen. Ponovno uvedba ZIKT po razrešenem irAE je povezana z višjo verjetnostjo ponovnega razvoja enakega ali drugega irAE, ki pa ni nujno višjega gradusa kot inicialno. Trenutno retrospektivni podatki nakazujejo, da so ponovno uvedeni ZIKT po razrešenem irAE učinkoviti v kontekstu ORR in kontrole bolezni.

### Literatura

- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-1982. doi:[10.1200/JCO.2014.59.4358](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358)
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356. doi:[10.1056/NEJMoa1709684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684)
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi:[10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-895. doi:[10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5)
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168. doi:[10.1056/NEJMra1703481](https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481)

- Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-1728. doi:[10.1001/jamaoncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923)
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-574. doi:[10.1093/annonc/mdv623](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv623)
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-1768. doi:[10.1200/JCO.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385)
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. doi:[10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225)
- Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of rechallenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2714-2718. doi:[10.1200/JCO.19.01623](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01623)
- Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2738-2745. doi:[10.1200/JCO.19.00320](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00320)
- Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250-255. doi:[10.1093/annonc/mdx642](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642)
- Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-1099. doi:[10.1158/2326-6066.CIR-17-0755](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0755)
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-1317. doi:[10.1001/jamaoncol.2019.1022](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1022)
- Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-871. doi:[10.1001/jamaoncol.2020.0726](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0726)
- Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, Zhang F, Zhang X. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021 Sep 27;12:730320. doi:[10.3389/fimmu.2021.730320](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730320). PMID: 34646270; PMCID: PMC8503641.