

Uso de inhibidores de puntos de chequeo antes o después de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos. Eficacia, seguridad y recomendaciones.

Check point inhibitors use before and after hematopoietic stem cell transplantation. Efficacy, security and recommendations

Gustavo Jarchum

Servicio Hematología, Sanatorio Allende, Córdoba

gjarchum@gmail.com

Fecha recepción: 11/03/2019
Fecha aprobación: 10/04/2019



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 63-68
Enero - Abril 2019

Palabras claves: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, trasplante alogénico, enfermedad injerto contra huésped, linfoma.

Keywords: Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, allogeneic stem cell transplantation.

Inhibidores de puntos de chequeo Tipos, dosis, efectos adversos

Los inhibidores de puntos de chequeo (IPC) son anticuerpos monoclonales que inhiben las vías de CTLA-4 y PD-1/PD-L1. Los anticuerpos que inhiben PD-1 de la interacción con sus ligandos PDL1/2 son pembrolizumab (@Keytruda) y nivolumab (@Opdivo), éstos tienen aprobación por la Administración Federal de Medicamentos (FDA) y ANMAT.

"Nivolumab para su uso en linfoma de Hodgkin clásico que han presentado recidiva o progresión post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y tratamiento con brentuximab vedotin" (ANMAT Disposición 1804, 2017)⁽¹⁷⁾.

"Pembrolizumab, para adultos y pediátricos con

linfoma de Hodgkin clásico refractario o que hayan recaído a tres o más líneas de tratamiento previas. También aprobado para pacientes con linfoma a células grandes B primario mediastinal refractario o que haya recaído después de dos o más líneas de tratamiento" (ANMAT Disposición 1785, 2018)⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Ipilimumab (@Yervoy) es un monoclonal que inhibe la interacción CTLA-4 / B27-B8. No está aprobado su uso para enfermedades hematológicas.

Dosis

Nivolumab 240 mg (o 3 mg/kg) cada dos semanas en infusión endovenosa de 60 minutos.

Pembrolizumab 200 mg dosis total cada 3 semanas en infusión endovenosa de 30 minutos.

Efectos adversos

En general la toxicidad es baja, pero es muy importante conocer que existen efectos colaterales inmunológicos particulares relacionados con su mecanismo de acción y que son comunes a todos los IPC:

- neumonitis
- colitis
- hepatitis
- endocrinopatías: hipofisitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes
- nefritis y disfunción renal
- reacciones cutáneas
- reacciones relacionadas con la infusión.

Estas reacciones son de grado variable. La mayor parte son grado I-II, un 5% tuvo que discontinuar la medicación, un 16 % tuvo reacciones adversas serias, algunas fatales.

La aparición de estas reacciones varía entre 1 día a 17 meses, con un promedio de 3 meses. Incluso pueden aparecer aun cuando se haya suspendido el tratamiento.

El tratamiento consiste en una detección temprana de las complicaciones, habiendo descartado razonablemente otras causas. Para ello es muy importante que tanto el médico de cabecera, los médicos de guardia como el paciente estén informados sobre estos efectos particulares de los IPC para su pronto tratamiento.

Existen guías para el manejo de estas complicaciones. ASCO y NCCN han publicado recientemente una guía conjunta que es recomendable tenerla cerca cuando se usa IPC⁽²⁰⁾.

Las recomendaciones en general consisten en:

Toxicidad grado 1. Continuar tratamiento con excepción de algunas toxicidades cardíacas, hematológicas o neurológicas.

Toxicidad grado 2. Suspender el IPC. Considerar retomar cuando revierta a grado 1, prednisona/metilprednisolona 0.5-1 mg/kg si no remite espontáneamente

Toxicidad grado 3. Suspender el IPC; iniciar corticoides (prednisona/metilprednisona) 1-2 mg/kg, cuando respuesta descenso gradual en 4-6 semanas. Si no hay respuesta en 48-72 horas se puede considerar infliximab u otra inmunosupresión. Si se considera potencialmente beneficioso el retratamiento en pacientes que resolvieron la toxicidad, éste debe hacerse con mucho cuidado, especialmente en pa-

cientes que tuvieron efectos adversos tempranos. No se recomienda reducción de dosis.

Toxicidad grado 4. Suspensión permanente, a excepción de endocrinopatías que pueden tratarse con hormonoterapia.

ICP antes o después de TAPH

Avances importantes en el área de la oncología fue la incorporación de IPC en varios tumores sólidos, sobre todo melanoma y cáncer de pulmón a células no pequeñas. Quedó demostrado que, en algunas situaciones, los tumores utilizan vías de escape al control inmunológico antitumoral. Las dos vías inmunológicas más estudiadas son la de PD1-PDL1/2 (programmed death) y la vía CTLA-4 (Antígeno 4 asociado a linfocito citotóxico T), cuya activación favorece la tolerancia inmunológica y previene la autoinmunidad y que valieron el otorgamiento del Premio Nobel a sus respectivos investigadores en 2018. También más recientemente se ha demostrado efectividad de los mismos, pembrolizumab / nivolumab (anti PDL1), ipilimumab (anti CTLA4), en enfermedades oncohematológicas, en especial en linfoma de Hodgkin (LH) recaído refractario (aprobado por ANMAT), pero también tiene actividad en otros linfomas, leucemia mieloide aguda (LMA) y mielodisplasia (MDS). Aunque se han evidenciado respuesta duraderas, sobre todo en pacientes que logran remisión completa (RC), son frecuentes las recaídas, por lo que suele usarse como puente para consolidación con trasplante alogénico (TAPH). También son una alternativa efectiva para las frecuentes recaídas post TAPH, escenario donde el arsenal terapéutico es limitado. Y aquí se presenta el dilema de la potencial estimulación de la enfermedad injerto vs huésped (EICH) por esta medicación aparte de sus propios efectos adversos inmunes, convirtiendo a los ICP en un arma terapéutica de doble filo.

Un reporte retrospectivo multicéntrico del Registro Internacional de Investigación en Trasplante de Médula Ósea (IBMTR) ejemplifica el conflicto: incluyó 31 pacientes con LH recaídos post TAPH tratados con nivolumab a dosis estándar, mostró alta eficacia con respuesta global (RG) de 77% y RC 50% y alta incidencia de EICH (55%), especialmente hepático, cutáneo y gastrointestinal, iniciado a la 1ª/2ª dosis, con una media de 16 días y resistente a esteroides⁽¹⁾. Basados en varios reportes de toxicidad, la FDA

emitió una nota de precaución en el uso de estas drogas en relación al TAPH y el uso fuera de prospecto de los mismos.

El LH es un caso especial, ya que prácticamente en el 100% de los casos las células de Reed Sternberg sobreexpresan PDL1. Esto se debe a que la mayoría tiene amplificación en la región del cromosoma 9p.24 que codifica para PDL1 y 2 y Jak Stat. Aquí es donde se ha notado la mayor eficacia de los anti PD1. Expresión significativa y por mismo mecanismo genético se ha visto en linfoma primario mediatinal, linfoma del sistema nervioso central y linfoma testicular. Otros linfomas que expresan PDL1/2 son linfomas asociados a EBV, anaplásico Alk+, angioinmunoblástico y T cutáneos⁽²⁾.

El perfil inmunológico de pacientes con LMA fue estudiado y se encontró una sobreexpresión de TIM3 y PD1 en linfocitos CD4 y CD8 y de PDL1 en blastos, respectivamente, al final de la remisión hematológica, evidenciando un perfil de agotamiento linfocitario donde los IPC tendrían utilidad preventiva⁽³⁻⁴⁾. La expresión de PD1 en linfocitos CD4 post TAPH es un predictor probable de mortalidad⁽⁵⁾. Las leucemias con expresión de PDL1 en blastos tienen valor pronóstico independiente.

También se observó que el tratamiento de MDS con azacitidina lleva a una sobreexpresión de PDL1, lo que podría ser un mecanismo de resistencia al mismo. Estudios IB-II combinando aza + nivolumab han producido resultados alentadores⁽⁶⁻⁷⁾.

Un trabajo prospectivo reciente fase I/Ib incluyó 28 pacientes que habían recaído POST TAPH, de los cuales 43% eran LMA, 25% LH y 14% linfomas no Hodgkin (LNH), tratados con ipilimumab (anti CTLA-4) a dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg. Un 29% había tenido EICH agudo I-II (EICH AG), 57% EICH crónico (EICH CR). El intervalo entre TPH e ipilimumab fue de 675 días. Todos habían hecho algún tratamiento previo con quimioterapia, DLI o irradiación.

No hubo respuesta clínica a la dosis de 3 mg/kg. A 10 mg/kg 32% de RG: 23% RC y 9% remisiones parciales (RP). Las RC se objetivaron en pacientes con LMA. Las respuestas fueron duraderas, con media no alcanzada en seguimiento medio de 15 meses. Cuatro pacientes desarrollaron EICH CR de hígado y 1 paciente EICH AG intestinal. Un paciente falleció por colitis inmune. Se demostró la infiltración por CD8 citotóxicos en tejido, el aumento

de transcriptos para CD8 y perforinas en plasma y la disminución de CD4 regulatorios en pacientes respondedores. Los pacientes con EICH previo tuvieron 100% de repuesta, sin EICH previo, 62% de respuesta⁽⁸⁾.

Existen escasos trabajos sobre la eficacia y seguridad del uso de ICP en relación al TAPH y la mayoría consisten en reportes de casos y revisiones.

Una compilación reciente de 11 artículos originales y 13 reportes de casos reunió 283 pacientes que fueron tratados con nivolumab, pembrolizumab y/o ipilimumab en dos escenarios diferentes: pretrasplante o en recaída post trasplante. 107 pacientes recibieron IPC pre TAPH y 150 en post TAPH⁽⁹⁾.

Escenario PRE TAPH. El IPC más usado fue nivolumab, con un rango medio de 4-11 ciclos. La respuesta global fue de 68% con 47% de RC.

La indicación más frecuente PRE TAPH fue LH (n=93) y también lo fue en recaídas post TPH (n=89). Otras indicaciones preTAPH fueron LNH y MDS. Otras indicaciones en postTAPH fueron LMA (n=28), LNH (n=15), mieloma (n=9) y otros.

La media de ciclos de tratamientos varió entre 4 y 11 ciclos para nivolumab, 8 ciclos para pembrolizumab y 4 ciclos para ipilimumab. La dosis no estuvo especificada, pero en general fue la dosis estándar para los mismos.

La RG en **PRE TAPH** fue del 68% con 47% de RC, 21% de RP, enfermedad estable 11% (EE). Hubo 7% de EICH hiperagudo (diagnosticado dentro de los 14 días) y 20 % EICH grado III-IV. EICH CR 29%. De las 20 (19%) muertes reportadas, el 60% estuvo relacionado con EICH. El intervalo entre la última dosis entre IPC y el TAPH fue de 25 a 62 días.

A pesar de una vida media de nivolumab de 30 días, la activación del sistema inmune es a largo plazo. La disminución de la expresión de PD1 en linfocitos dura en promedio 10 meses; la persistencia de sus efectos altera el perfil del próximo, en este caso el TAPH. No hubo diferencias entre los pacientes que tuvieron un intervalo corto o largo entre la última dosis de IPC y el TAPH.

Escenario POST TAPH. De 150 pacientes, el 41% recibió nivolumab, en general a la dosis estándar de 3 mg/kg cada 2 semanas por 8 ciclos en un estudio y por 2 ciclos en otro, y 1 mg /kg en otro. El 57% recibió ipilimumab a dosis progresivas de 0.1 a 3 mg/kg, y en otros estudios las dosis variaron entre

3 y 10 mg/kg. El número de ciclos fue variable: 2-4 ciclos y mantenimiento cada 12 semanas por un año en otro.

La RG fue de 48%, con 28% de RC y 20 % RP . EICH AG 13%, EICH CR 11%. EL 49% tenía historia previa de EICH. La mortalidad fue del 23%, y el 28% estuvo relacionado con EICH. Además reportaron otras complicaciones como neutropenia, hepatitis (32%), neumopatías (25%) y dermatopatías (25%).

Datos sobre quimerismo muestran que la inhibición de PDL1/PD1 no afecta al porcentaje de injerto⁽¹⁰⁾.

Los datos sugieren una correlación entre dosis, eficacia y desarrollo de EICH.

No está claro si el intervalo entre la última dosis de IPC y el TAPH tiene influencia en la aparición de complicaciones, ni si menor dosis puede alterar la relación eficacia/toxicidad. Aparentemente aumentando la dosis aumenta la eficacia y toxicidad. En un estudio de Davids dosis bajas no produjeron respuestas y un paciente tuvo EICH hepático.

El intervalo entre trasplante y uso de ICP parecería tener importancia. Los pacientes que los recibieron posterior a un intervalo largo post TPH (28 meses) no tuvieron GVH⁽¹⁶⁾. Los datos sugieren que el riesgo de EICH disminuye a medida que el intervalo es más largo. También la historia previa de EICH aumenta el riesgo de nuevo EICH. Doce de 17 pacientes que desarrollaron EICH lo habían tenido previamente⁽¹⁾.

Existen reportes que muestran que el riesgo de EICH está relacionado con otros factores: los pacientes que recibieron progenitores de médula ósea tuvieron menor incidencia de EICH que los que lo recibieron de sangre periférica (0 vs 32%)⁽¹⁰⁾.

Recientemente Schoch mostró que no hubo EICH III-IV en 14 pacientes, la mayor parte LH, que recibieron progenitores de médula ósea y profilaxis con ciclofosfamida post trasplante (CIPT) e, interesantemente, mostró mejoría en la sobrevida libre de progresión en estos pacientes⁽¹¹⁾. El grupo italiano reportó un estudio fase II de 44 pacientes con LH recaídos refractarios tratados con nivolumab y consolidados con TPH, con un 67% de haploidéntico, con una tasa de recaídas a 2 años sin precedentes (3.1%) y EICH III-IV de 12%⁽¹²⁾. También iguales resultados se obtuvieron en 43 pacientes con LMA/MDS⁽¹³⁾.

En conclusión, los estudios sugieren aumento del

riesgo de EICH y otras complicaciones con el uso ICP, antes o después del TPH, a pesar de su eficacia significativa. Existe un aumento de incidencia de EICH hiperagudo, agudo y crónico asociado al uso de IPC que luego irán a TAPH^(3,7,14). En pacientes en que se usa postTAPH existe un aumento significativo de EICH. Y éste tiene mayor mortalidad.

También los reportes muestran que dosis más bajas o progresivas tienen menor eficacia, que los intervalos cortos entre ICP y el TPH tienen mayor chance de toxicidad.

En el escenario de POST TPH la historia de EICH es un predictor de reaparición del mismo: un 30% de LH tratados con la primera dosis de nivolumab tuvo EICH dentro de la semana⁽¹⁵⁾. En este mismo reporte ninguno de los que recibieron trasplante haploidéntico con profilaxis con CIPT desarrollaron EICH, sugiriendo también un rol protector de la misma en POSTTPH.

La eficacia, efecto injerto versus tumor, parece estar relacionado con el EICH.

Hay todavía muchas preguntas no contestadas con respecto al uso de ICP que requerirán un esfuerzo cooperativo para contestarlas.

Los ICP son un recurso eficaz para tratar pacientes recaídos con LH, ciertos LNH y probablemente leucemias agudas y MDS y deben ser tenidos en cuenta como una línea terapéutica eficaz como puente para un trasplante alogénico o para el tratamiento de la recaída post trasplante alogénico. A pesar de los bajos niveles de evidencia creemos que deberían tenerse en cuenta las siguientes precauciones cuando se los usa:

- Existe un aumento del riesgo de EICH agudo y crónico y de síndromes febriles atípico. Prestar atención al comienzo hiperagudo del mismo.
- Ocurre con todos los tipos de ICP (nivo, pembro, ipilimumab)
- En general usar dosis estándar de los IPC. El uso de dosis más bajas o progresivas de IPC podría disminuir la eficacia y la incidencia de EICH; a considerar en pacientes con EICH AG I-II o EICH CR limitado.
- En el uso PRETAPH:
 - Considerar el uso de progenitores de médula ósea como fuente.
 - Uso de ciclofosfamida POST TPH como profilaxis.
- En el uso POST TPH:

- No utilizarlo en pacientes con EICH activo. No utilizarlo, o hacerlo con mucha precaución, en pacientes que tuvieron EICH AG III-IV o EICH CR extenso.
- Mientras más largo el intervalo entre el TAPH y el uso de ICP, menores complicaciones.

- Estar atento a la posibilidad de EICH hipergado y síndromes febriles atípicos no infecciosos.

Finalmente sería importante generar un registro nacional con la experiencia argentina/latinoamericana en esta área.

Declaración de conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME, Merryman R, Kamdar M, Kanate AS, Saad A, Mehta A, Ganguly S, Fenske TS, Hari P, Lowsky R, Andritsos L, Jagasia M, Bashey A, Brown S, Bachanova V, Stephens D, Mineishi S, Nakamura R, Chen YB, Blazar BR, Gutman J, Devine SM. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017 Jul 13;130(2):221-228.
2. Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Apr;14(4):203-220.
3. Profiling the immune checkpoint pathway in acute myeloid leukemia. Dama P, Tang M, Fulton N, et al. 2018, *Journal of Clinical Oncology*, págs. 7015-7015.
4. Checkpoint Expression By Acute Myeloid Leukemia (AML) and the Immune Microenvironment Suppresses Adaptive Immunity. Williams P, Basu S, Garcia-Manero G et al. s.l. : ASH 2017, 2017, *Blood*, pág. 1085.
5. Schade H, Sen S, Neff CP, Freed BM, Gao D, Gutman JA, Palmer BE. Programmed Death 1 Expression on CD4(+) T Cells Predicts Mortality after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12):2172-2179.
7. Phase IB/II study of nivolumab with azacytidine (AZA) in patients (pts) with relapsed AML. Daver N, Basu S, Garcia-Manero G, et al. 15 suppl, 2017, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 35, págs. 7026-7026.
8. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, Lukez AP, Avigan D, Chen YB, McSweeney P, LeBoeuf NR, Rooney MS, Bowden M, Zhou CW, Granter SR, Hornick JL, Rodig SJ, Hirakawa M, Severgnini M, Hodi FS, Wu CJ, Ho VT, Cutler C, Koreth J, Alyea EP, Antin JH, Armand P, Streicher H, Ball ED, Ritz J, Bashey A, Soiffer RJ; Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):143-53.
9. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, Tariq MJ, Durer S, Durer C, Russ A, Parr NNC, Baig Z, Sagar F, Ali Z, McBride A, Anwer F. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;25(1):94-99.
10. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM, Perales MA, Avigdor A, Halwani AS, Houot R, Marchand T, Dhedin N, Lescaut W, Thiebaut-Bertrand A, François S, Stamatoullas-Bastard A, Röhrlich PS, Labussière Wallet H, Castagna L, Santoro A, Bachanova V, Bresler SC, Srivastava A, Kim H, Pesek E, Chammas M, Reynolds C, Ho VT, Antin JH, Ritz J, Soiffer RJ, Armand P. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017 Mar 9;129(10):1380-1388.
11. Schoch LK, Cooke KR, Wagner-Johnston ND, Gojo I, Swinnen LJ, Imus P, Fuchs EJ, Levis M, Ambinder RF, Jones RJ, Gladstone DE. Immune checkpoint inhibitors as a bridge to allogeneic transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2018 Sep 11;2(17):2226-2229.
12. Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) after Treatment with Programmed Cell Death-1 (PD-1) Checkpoint Inhibitors for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (R/R cHL) Is Associated with an Unprecedented Low Relapse Rate. Santoro A, Castagna I, Magagnoli M, et al. 2185, s.l. : ASH 2018, 2018, *Blood*.
13. Post Allogeneic Stem Cell Transplant Cyclophosphamide improves Progression Free Survival in Pts with AML/MDS treated with CTLA-4 or PD-1 Blockade Prior to SCT. Oran B, Garcia-Manero G, Saliba R, et al. 132, 2018, *Blood*, pág. 483. ASH Meeting 2018.
14. Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, Estecio MR, Davanlou M, Geng QR, Fang Z, Nguyen M, Pierce S, Wei

- Y, Parmar S, Cortes J, Kantarjian H, Garcia-Manero G. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia*. 2014 Jun;28(6):1280-8.
15. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. 2017. págs. 2471-2478. Vol. 130.
 16. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruville J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1283-94.
 17. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruville J, Balakumaran A, Zhang Y, Chlosta S, Shipp MA, Armand P. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 20;130(3):267-270.
 18. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH; KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
 19. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brasil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; 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 Jun 10;36(17):1714-1768.