



CHU DE REIMS

Dr. Claire
CARLIER

Dr. Antonin
MARECHAL

TOXICITÉ DE
L'IMMUNOTHÉRAPIE EN
CANCÉROLOGIE
ET CONDUITE À TENIR

Journées de l'ABCPH



26 septembre 2019



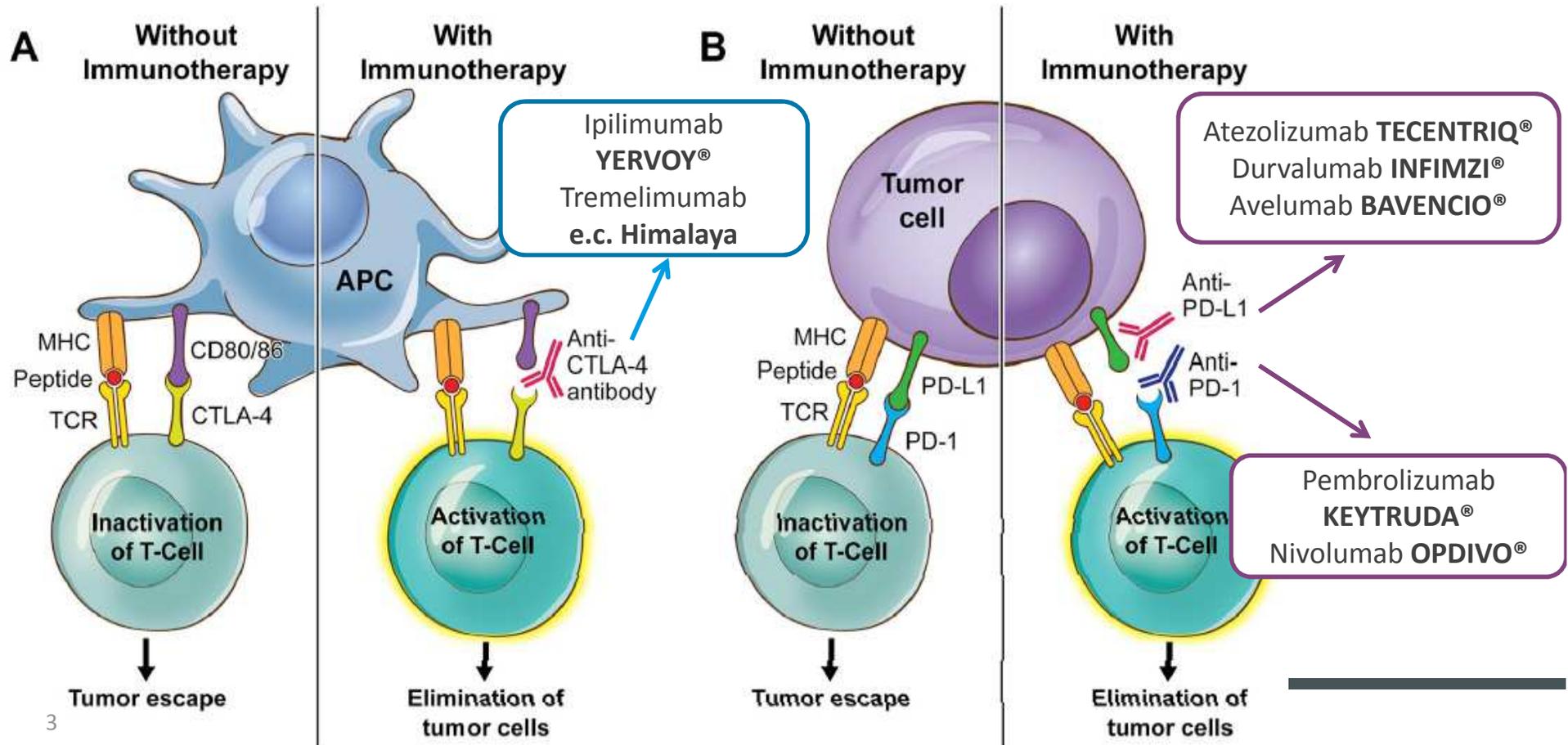
Sommaire

- ✓ **Partie Théorique :**
 - ❖ Revue des toxicités des immunothérapies en cancérologie
 - ❖ Principes de gestion des toxicités

- ✓ **Partie Pratique :**
 - ❖ Etude rétrospective des interruptions de traitements par Immunothérapie
 - ❖ RCP Immunotox : présentation de cas cliniques

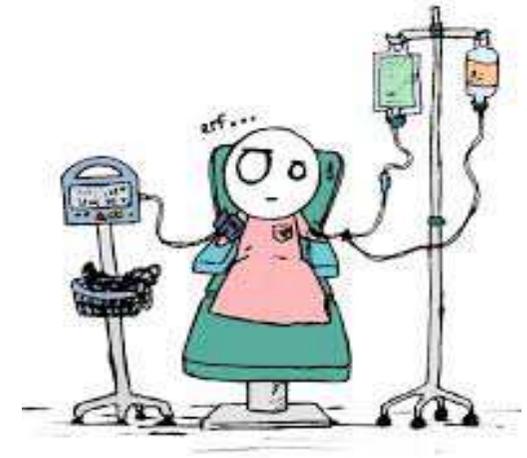
Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

- Cytotoxiques conventionnels → toxicités classiques
- 2010 : Arrivée des Immunothérapies anticancéreuses
Immune Checkpoint Inhibitors (I.C.I.)



Rappel sur l'administration :

- Perfusion de 100mL – Monothérapie (le plus souvent)
- Durée d'administration 30 à 60min
- Dose en mg/kg puis uniformisation en « Flat dose »
- Pas de prémédication
- Presque pas de réaction liée à la perfusion



Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

Profil tolérance différent avec immunothérapies :

→ auto-immunité

Diminution tolérance vis-à-vis antigènes

Augmentation des Auto-anticorps

Libération de Cytokines inflammatoires

Inflammation médiée par le complément

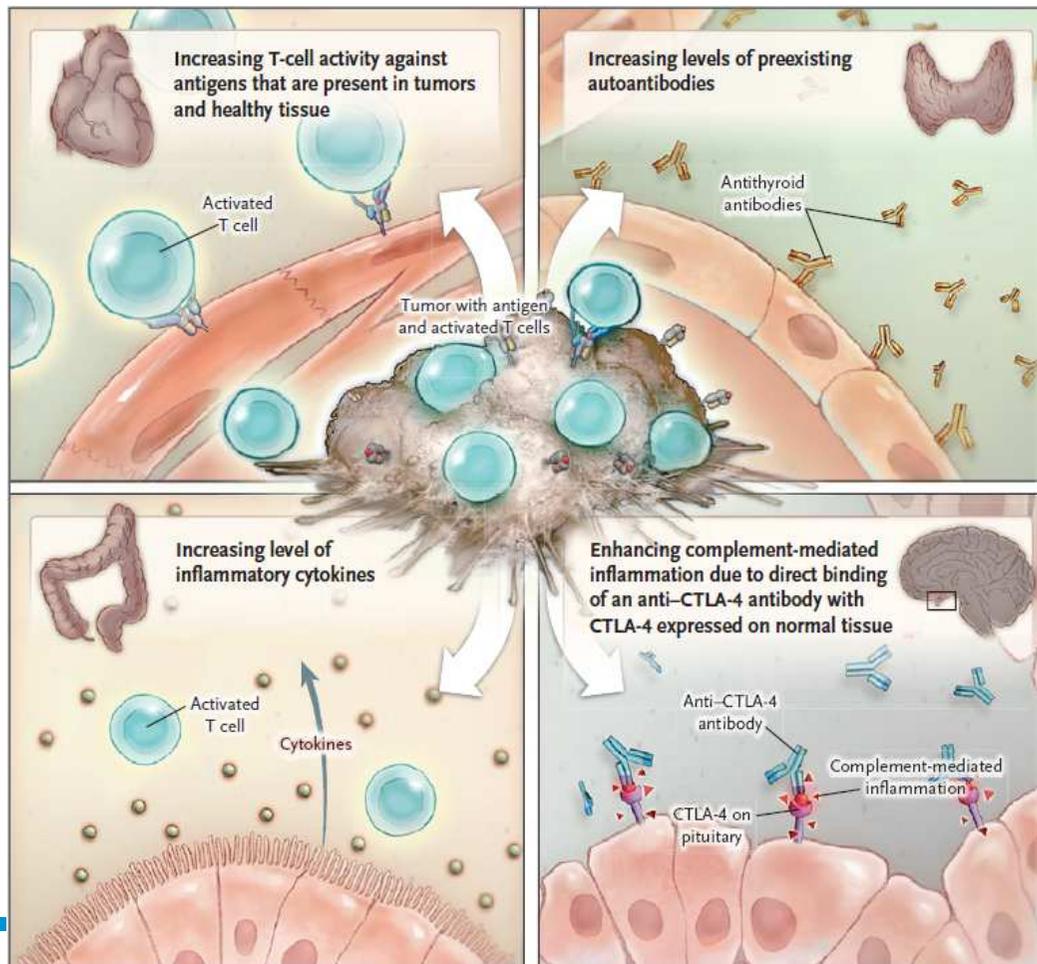


Figure 2. Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

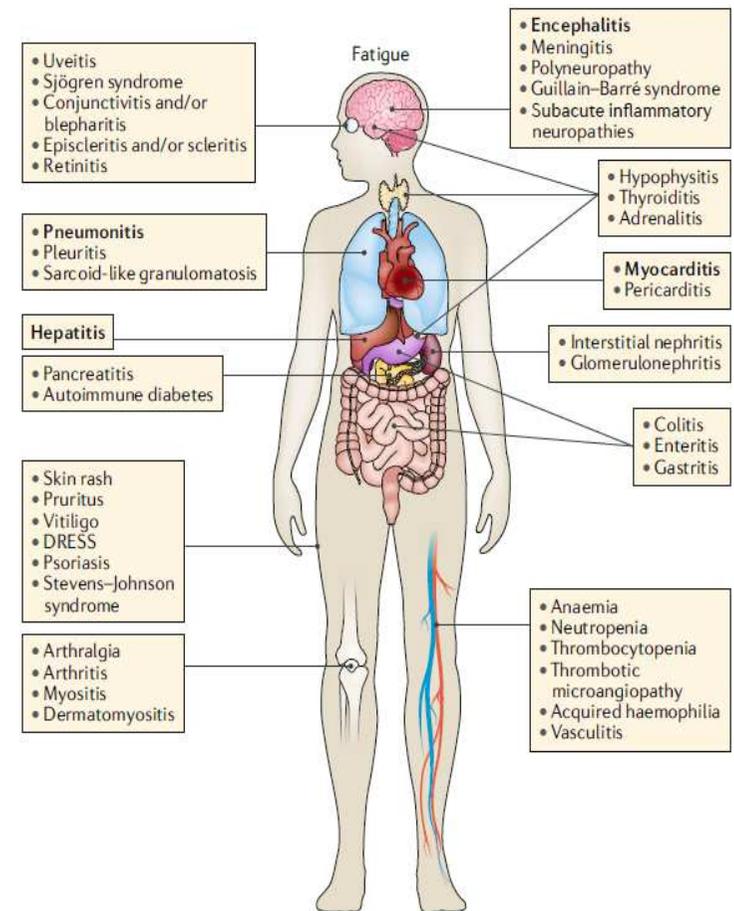
Nouveau spectre d'effets indésirables immunologiques : Effets indésirables fréquents et polymorphes

~60% patients sous CTLA-4, dont ~25% sévères
Phase II/III Ipilimumab 3mg/kg

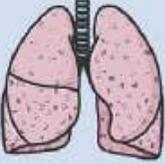
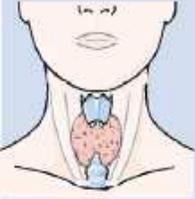
~80% patients sous PD1 mais <10% sévères
Phase I/II/III Pembrolizumab

Association CTLA-4 + PD1 :

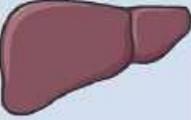
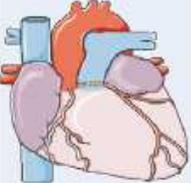
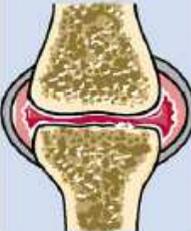
↗ incidence et sévérité des E.I.



Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

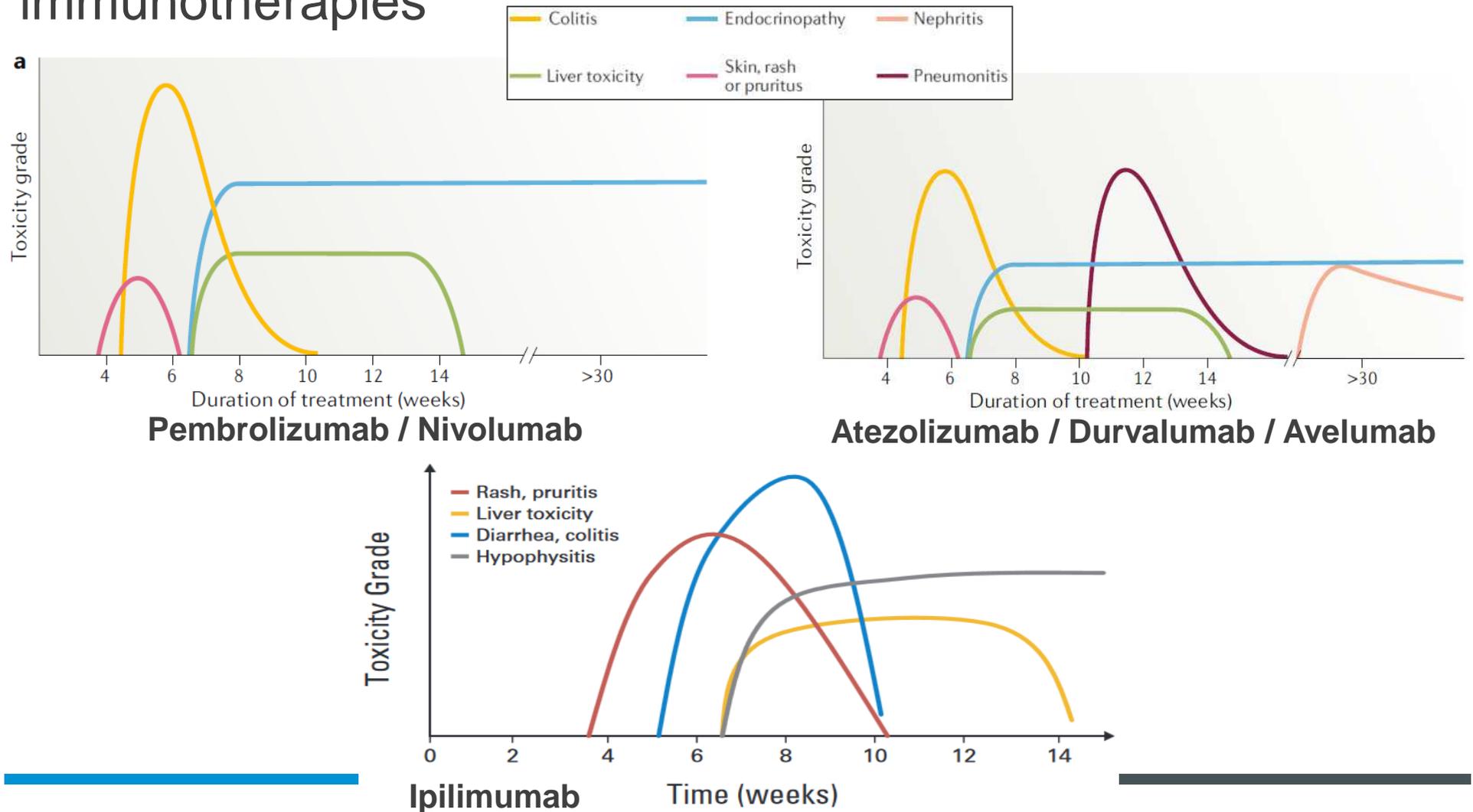
| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|--|---|---|--|
|  | Pneumopathie interstitielle diffuse | De 1% à 5% | Peu décrit | 6,6% |
|  | Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale | De 37,4 à 41,9% | De 43,7 à 58,7%, | Jusqu'à 71,3% |
|  | Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne | Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18% | Hypophysite : 1-17% Dysthyroidies : 6% | Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22% |
|  | Diarrhées Entérocolites | 15% | 30% | 35 à 40% |

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

| Organe | Étiologies des toxicités | Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1 | Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4 | Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1 |
|---|--|---|---|--|
|  | Hépatite auto-immune | 5 à 10 % | <4% | 10 à20% |
|  | Myocardite | 0,09% | Plusieurs cas rapportés | 0,027% |
|  | Arthralgies Polyarthrite | 5% | 5 à 10% | Jusqu'à 10% |
|  | Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse | 1% | 1% | Jusqu'à 6% |

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

Délai d'apparition des effets indésirables liés aux immunothérapies



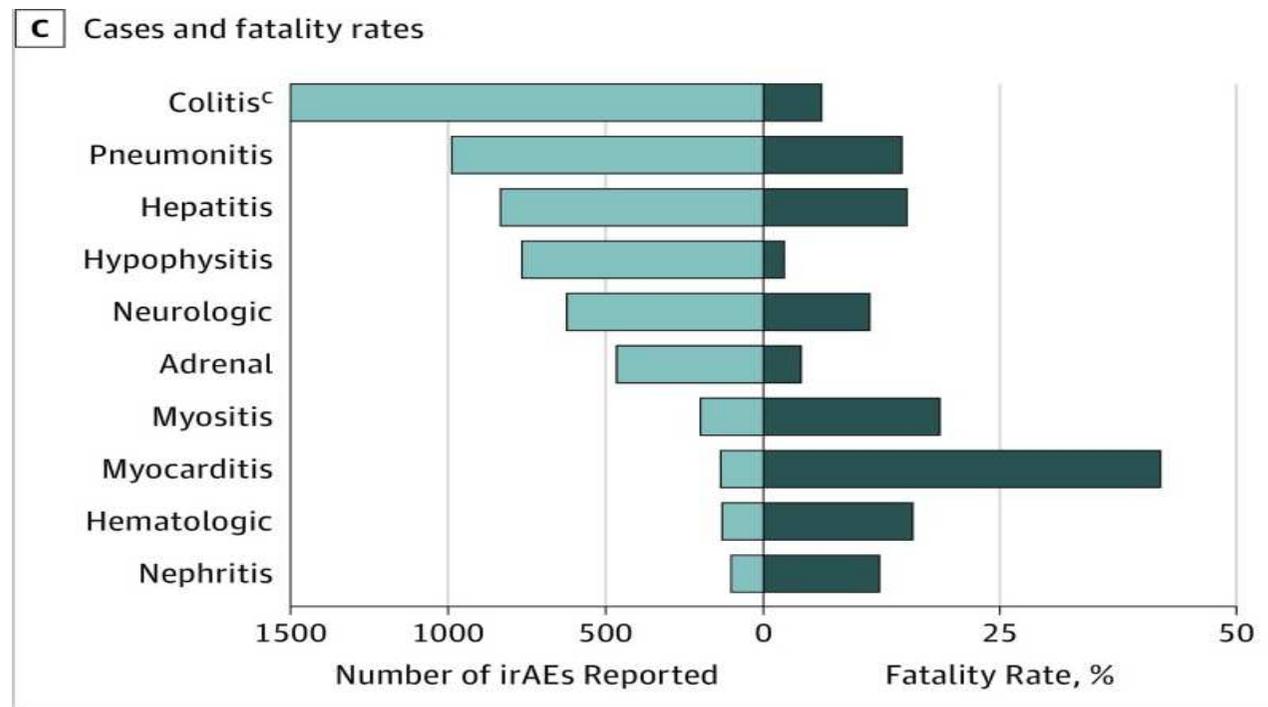
Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

Décès liés aux toxicités des immunothérapies :

Objective: determine the spectrum and clinical features of fatal ICI-associated toxic effects.

Exposures: Anti-CTLA-4 (ipilimumab or tremelimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), or anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab).

Results : From screening 31 059 individual ICI-related case reports, we identified 613 fatal irAEs from 2009 through January 2018



Clinical Characteristics of Fatal Immune-Related Adverse Events (irAEs)

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

Principes généraux de gestion des effets indésirables :

Gestion générale des effets indésirables des ICP en fonction du grade de sévérité, hors effets secondaires cutanés ou endocriniens. CTCAEv4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4).

| Grade de sévérité CTCAE | Action | Conduite à tenir |
|-------------------------|---|---|
| 1 | Poursuite des ICP Traitement des symptômes | Surveillance Si aggravation, classer en grade 2, 3 ou 4 |
| 2 | Suspendre les ICP Traitement des symptômes Corticostéroïdes (0,5-1 mg/kg/j) | Reprendre les ICP après résolution des symptômes ou grade 1 Si inefficace ou aggravation, classer en grade 3 |
| 3-4 | Arrêt définitif des ICP Hospitalisation Corticostéroïdes (1-2 mg/kg/j) | Poursuite des corticostéroïdes jusqu'à obtention de grade 1 Si inefficace après 3-5 j, envisager immunosuppresseurs ou anti-TNF. |

➤ Arbres décisionnels selon les toxicités :

Management of toxicities from immunotherapy

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

An ESMO Product

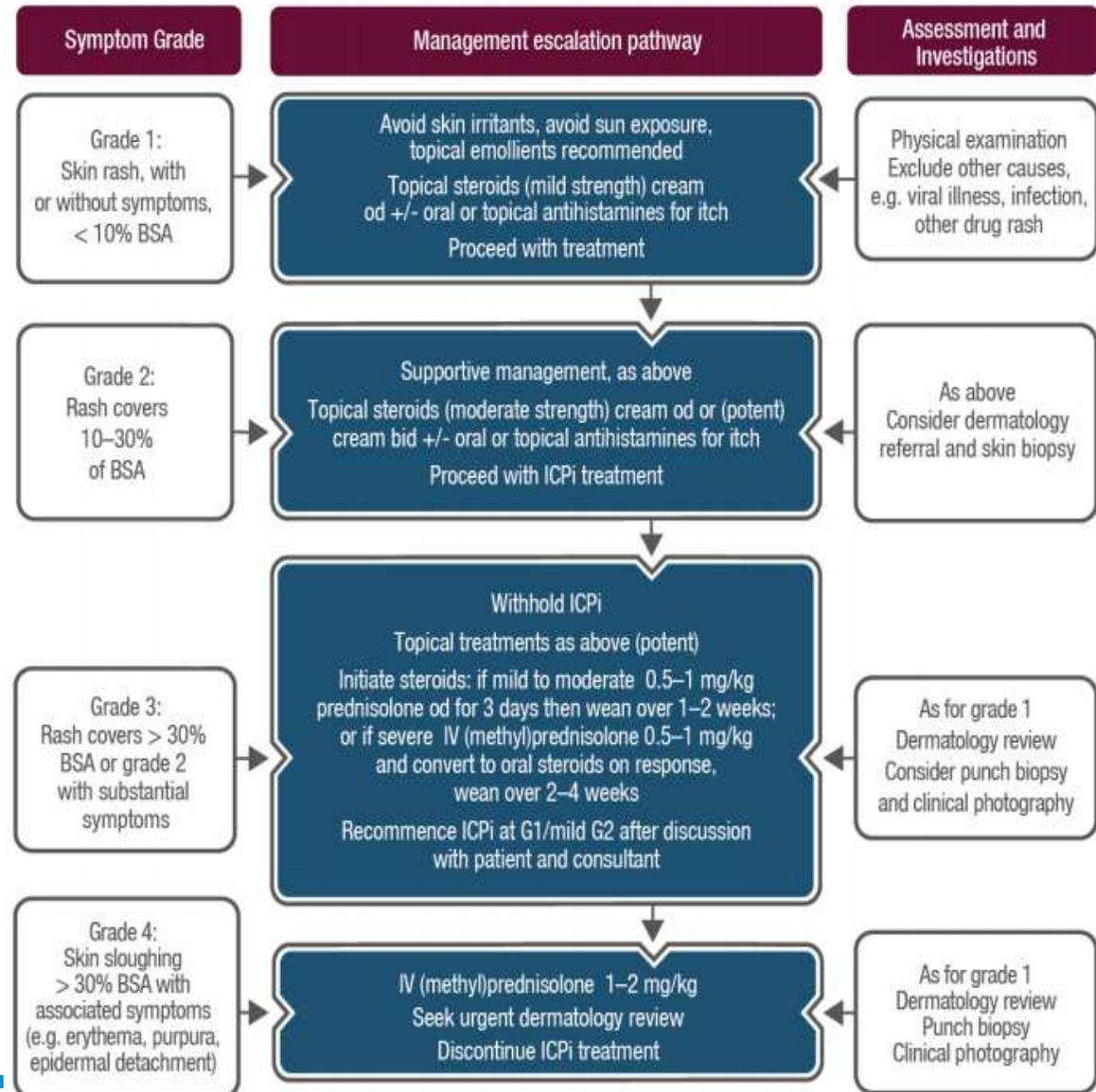
ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Slide-Sets>

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

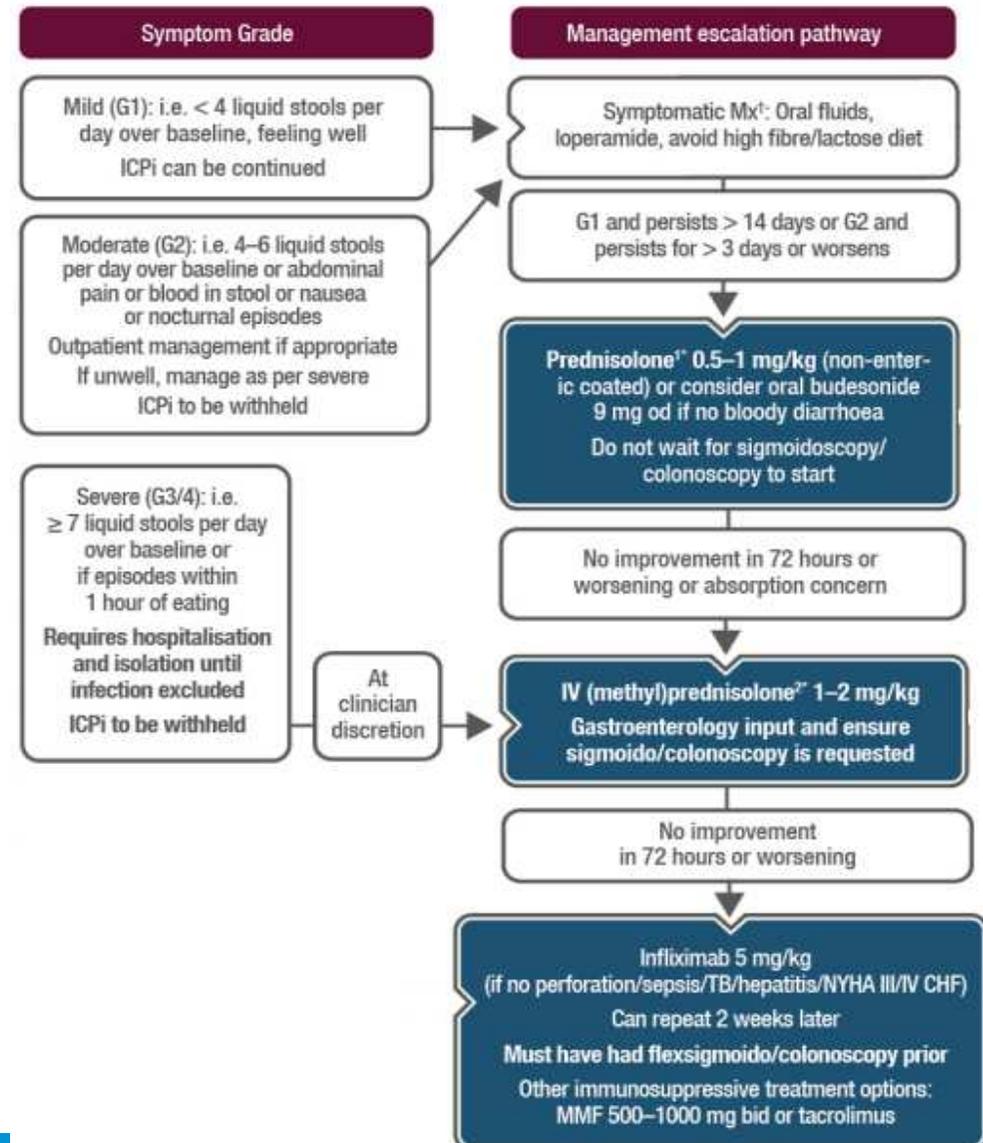
Toxicité cutanée :

- Très fréquent (~ 50% des patients)
- Rash maculo-papuleux généralement < 30% SC
- Prurit 50% patients
- traitements symptomatiques
 - Crèmes émollientes
 - Dermocorticoïde
 - +/- antihistaminique ?



Toxicité digestive :

- Diarrhées
- Colites
- 25% avec les anti-CTLA-4
- Pas de moyen préventif :
Proposer règle hygiéno-diététique
- Traitement symptomatique anti-diarrhéique ralentisseur du transit (Lopéramide, Diosmectite...)





Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

Toxicité Endocrinienne :

❖ Hypophysites

- 10-15% anti-CTLA-4
- Rare pour anti-PD(L)-1
- Fatigue +++, céphalées, hypotension artérielle, nausées, troubles vision
- En cas de symptômes sévères : corticothérapie systémique (1-2mg/kg) associée à un THS.

❖ Dysthyroïdies

- Environ 20% des patients (+ si dysthyroïdie antérieure)
- Souvent définitives → prise en charge classique (BB- et anxiolytiques puis +/- substitution hormonale)



Etude rétrospective au CHU de Reims

In the era of cancer immunotherapy: time for pharmacist to redefine the prescription validation of immune checkpoint inhibitors



CLARENNE Justine - 47th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy in Belfast

Setting and Method

- Étude rétrospective – période : octobre 2011 → décembre 2017
- Patients traités par Ipilimumab / Pembrolizumab / Nivolumab
- Recueil des motifs pour tout **arrêt de traitement** (>7 jours)

Main outcomes measures

- *Objectif primaire* : incidence des E.I. (grade 3-4) provoquant un arrêt temporaire ou définitif du traitement
- *Objectif secondaire* : établir une « checklist » des vérifications lors de la validation pharmaceutique



Etude rétrospective au CHU de Reims

Results

| Characteristics | N=238 |
|--------------------|-------------|
| Ration M/F | 1,31 |
| Age | 63y (28-93) |
| Tumor | |
| - NSCLC | 44 (18,3%) |
| - Malignant Meloma | 193 (81%) |
| Treatment | |
| - Nivolumab | 63 (26,5%) |
| - Pembrolizumab | 100 (42%) |
| - Ipilimumab | 75 (31,5%) |

| Immune-related Adverses Effects | N=238 |
|---------------------------------|------------|
| Occurrence by molecule | |
| - Ipilimumab | 10 (14,1%) |
| - Pembrolizumab | 26 (26%) |
| - Nivolumab | 27 (42,9%) |
| G3-4 IrAES | |
| - Diarrhea and colitis | 23 (9,8%) |
| - Pneumonitis | 10 (4,3%) |
| - Hepatitis | 4 (1,7%) |
| - Thyroïditis | 2 (0,8%) |
| Discontinuation | |
| - Temporary | 29 (12,2%) |
| - Permanent | 33 (13,9%) |

Results

- Proposition d'une checklist vérification biologique lors de la validation pharmaceutique :

- Poids (?)
- Bilan hépatique (ALAT/ASAT)
- Bilan rénale (Créatinémie)

- NFS : non utile ?

- Bilan thyroïdien : T4L/ TSH
- Glycémie

