



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



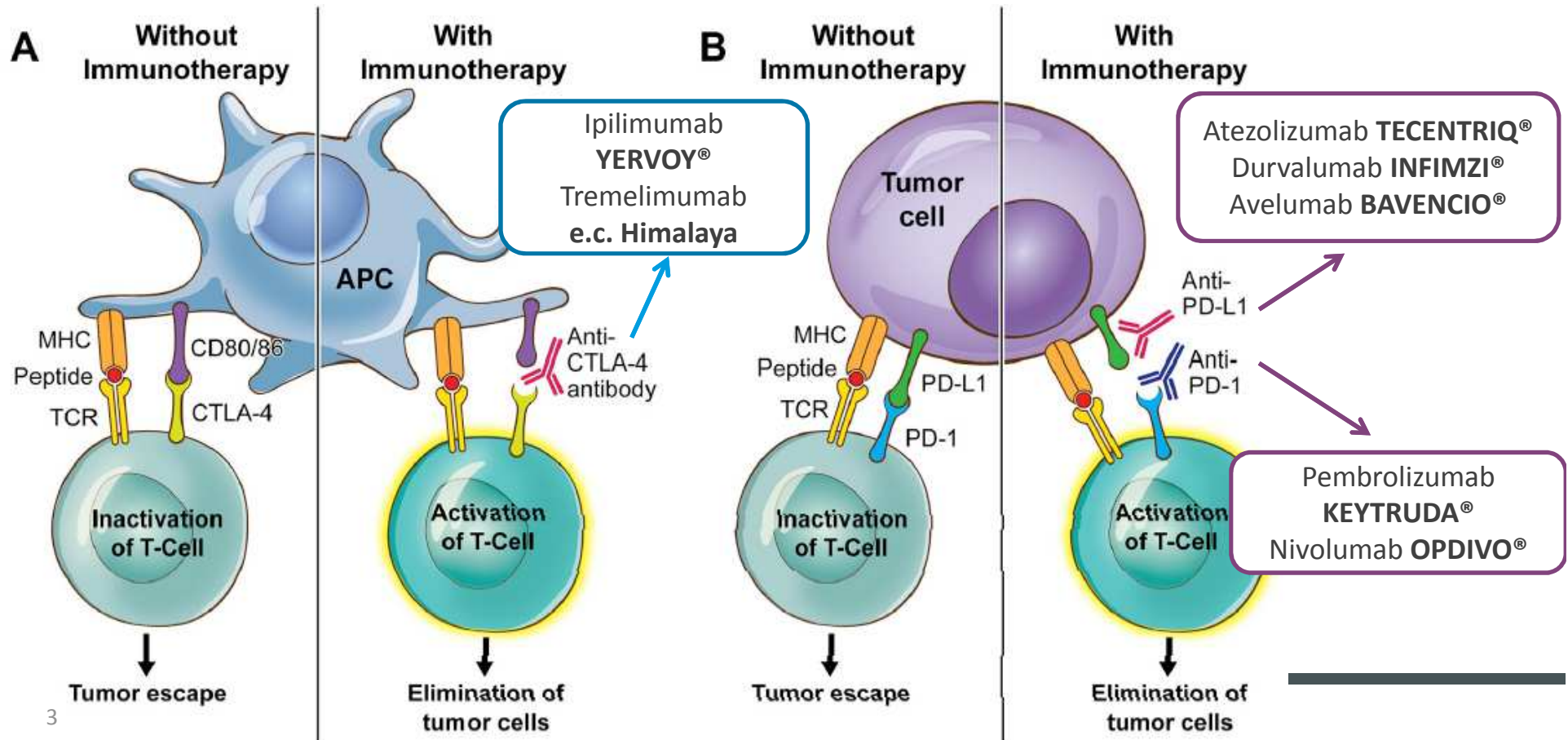
Sommaire

- ✓ **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

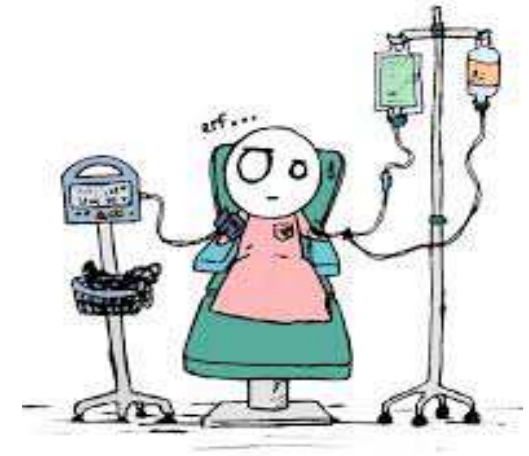
Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

- 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

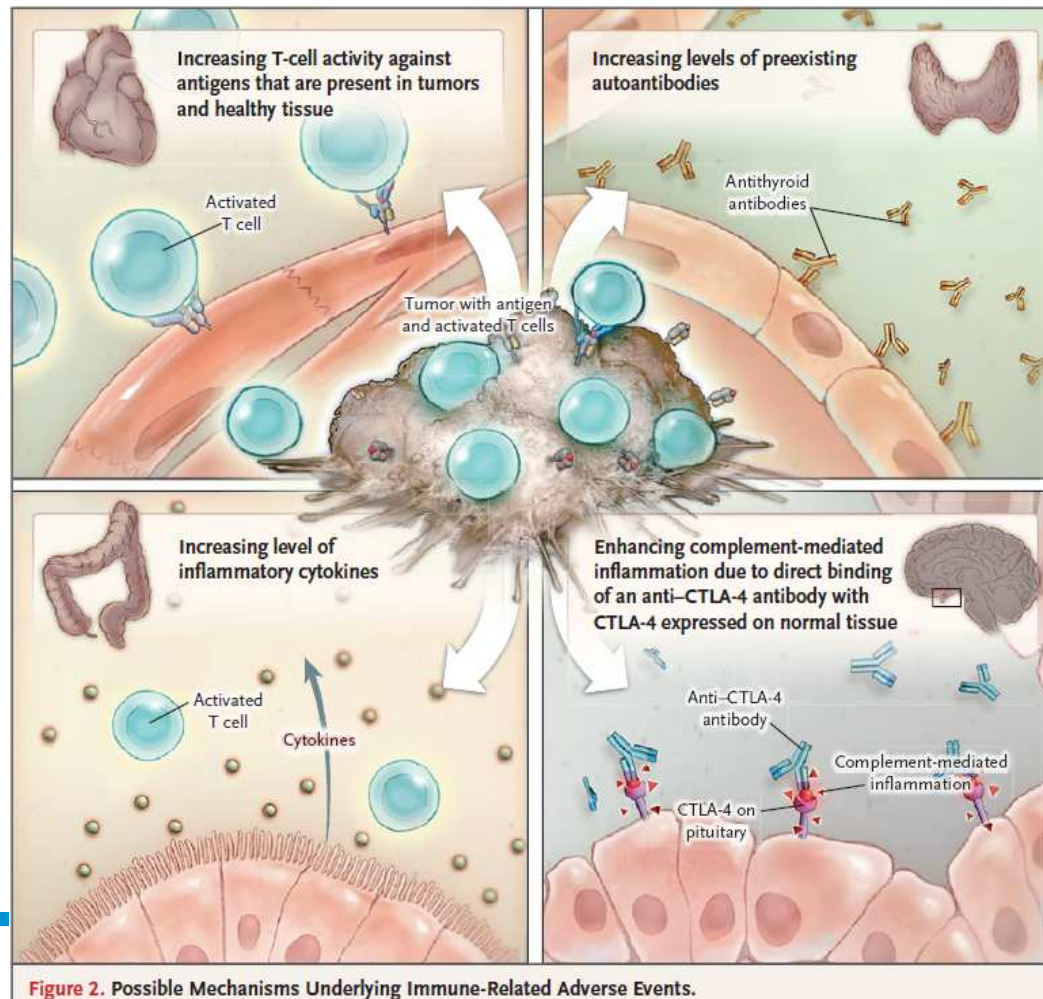


Figure 2. Possible Mechanisms Underlying Immune-Related Adverse Events.

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

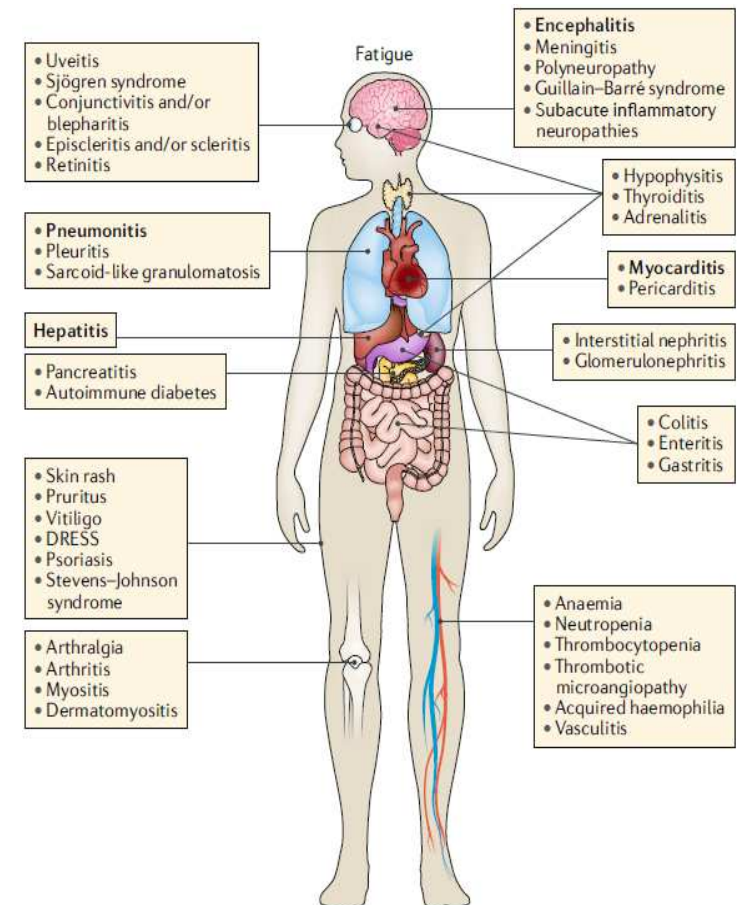
Nouveau spectre d'effets indésirables immunologiques : Effets indésirables fréquents et polymorphes

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



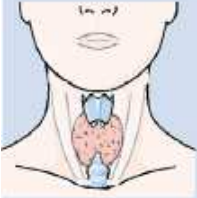

~80% patients sous PD1 mais <10% sévères
Phase I/II/III Pembrolizumab

Association CTLA-4 + PD1 :

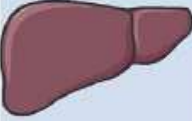
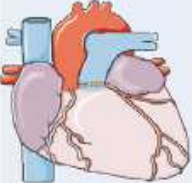


↗ incidence et sévérité des E.I.



Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

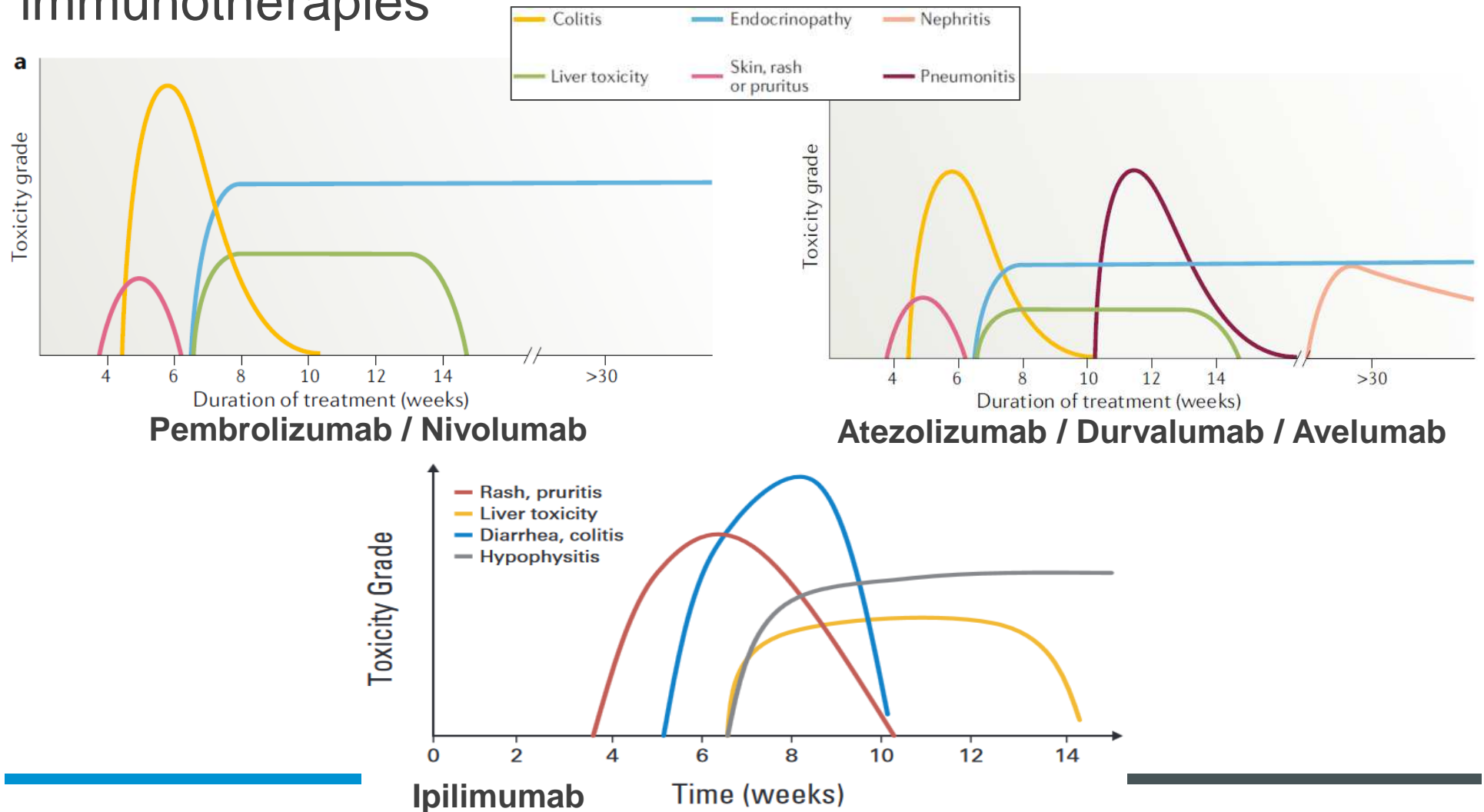
Organe	Étiologies des toxicités	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti CTLA4 et antiPD-1/L-1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	De 1% à 5%	Peu décrit	6,6%
	Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions 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



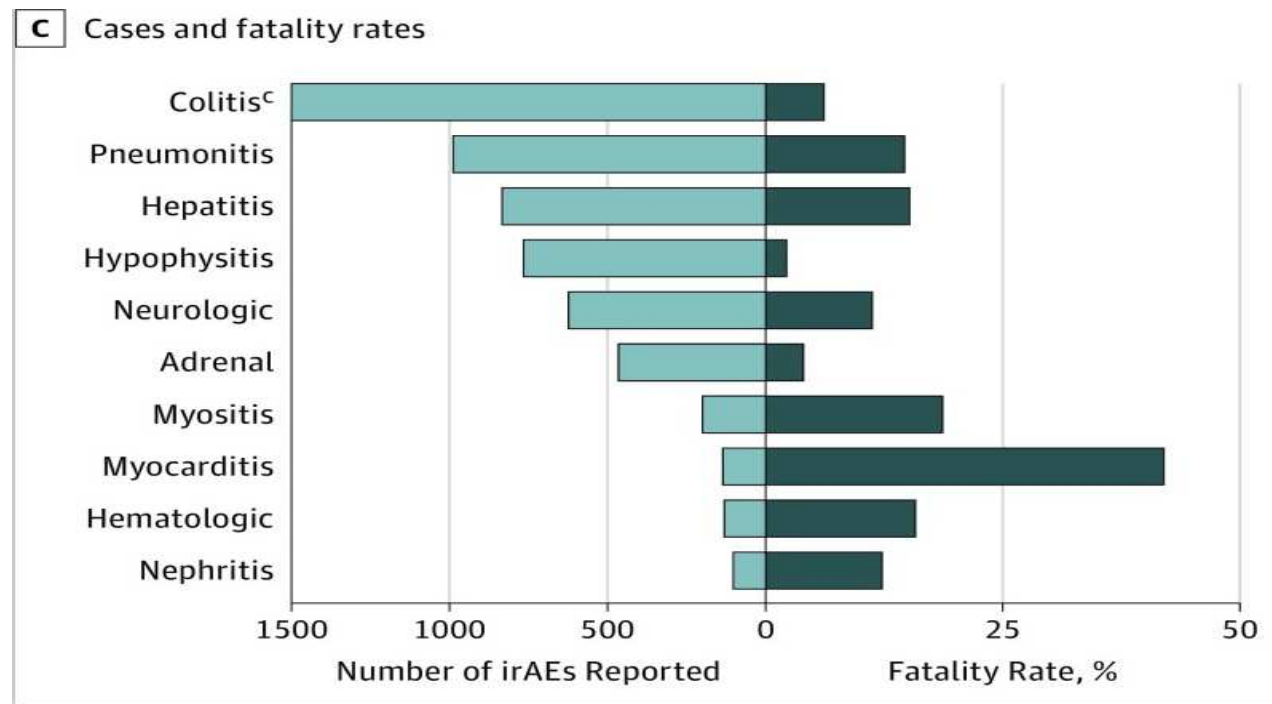
Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

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

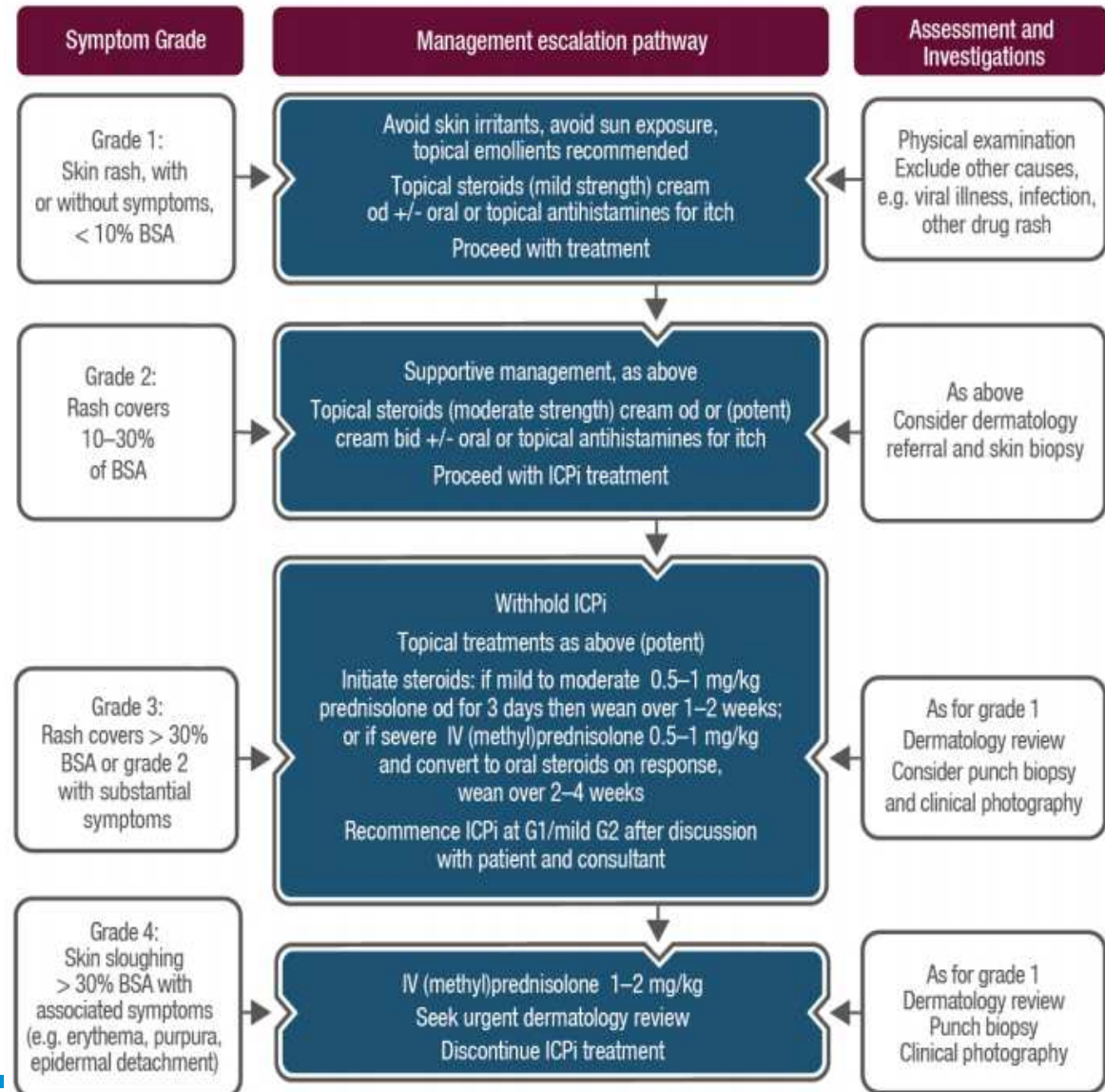
ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

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

Revue des toxicités liées aux Immunothérapies en cancérologie

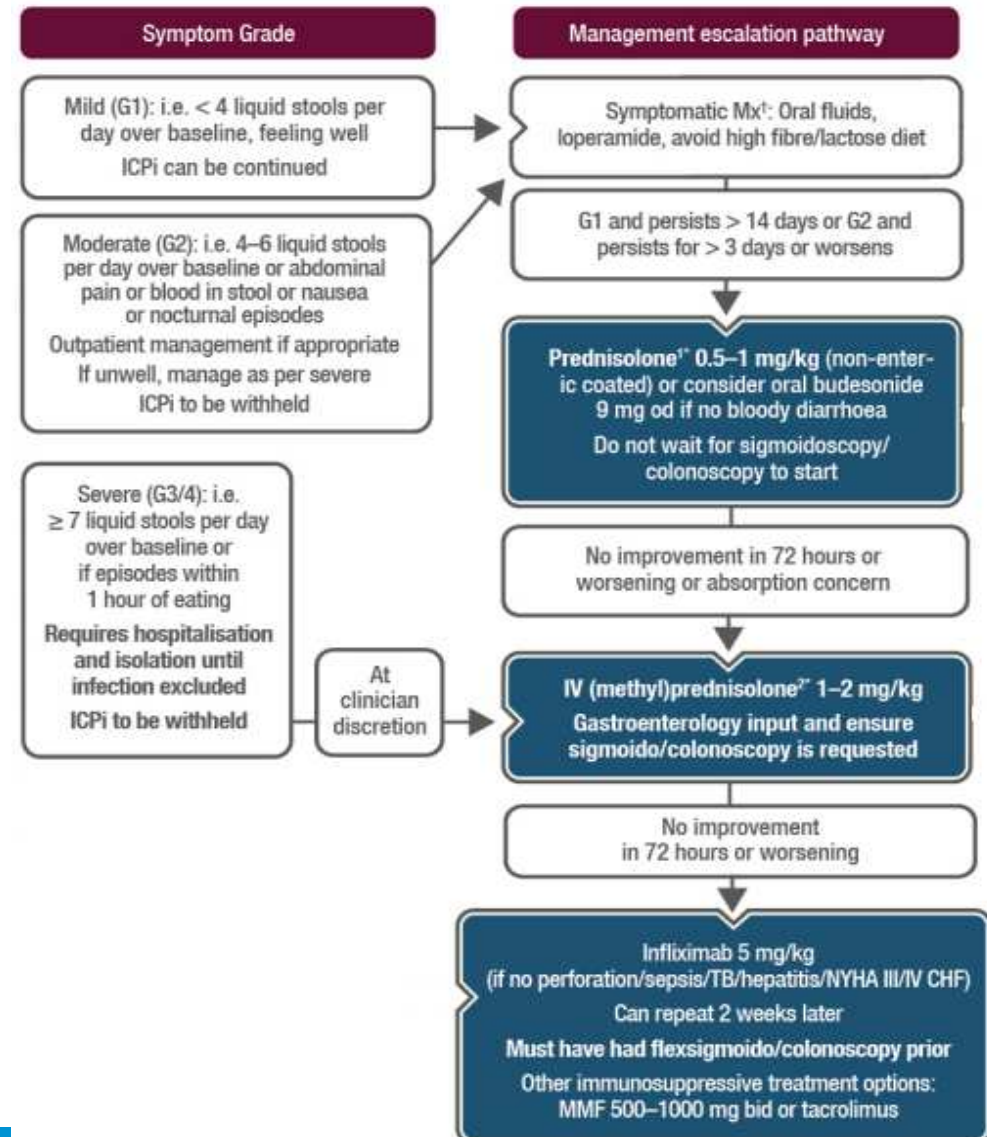
Toxicité cutanée :

- 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%)



Etude rétrospective au CHU de Reims

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

