

# L'immunothérapie, un nouvel outil à apprivoiser

---

Annick Dufour, B. Pharm., M. Sc.

Sara Soldera, M.D. F.R.C.P.C.

Direction générale de cancérologie : Congrès 2018

23 novembre 2018

# Conflits d'intérêt

- Sara Soldera

- J'ai travaillé à titre de consultante pour les compagnies pharmaceutiques suivantes :

- BMS
    - Roche
    - Pfizer

- Annick Dufour

- J'ai reçu des honoraires à titre de conférencière des compagnies pharmaceutiques suivantes :

- BMS
    - Merck
    - Astra-Zeneca

# Prix Nobel de médecine 2018

James Allison



Tasuku Honjo





2013



2014



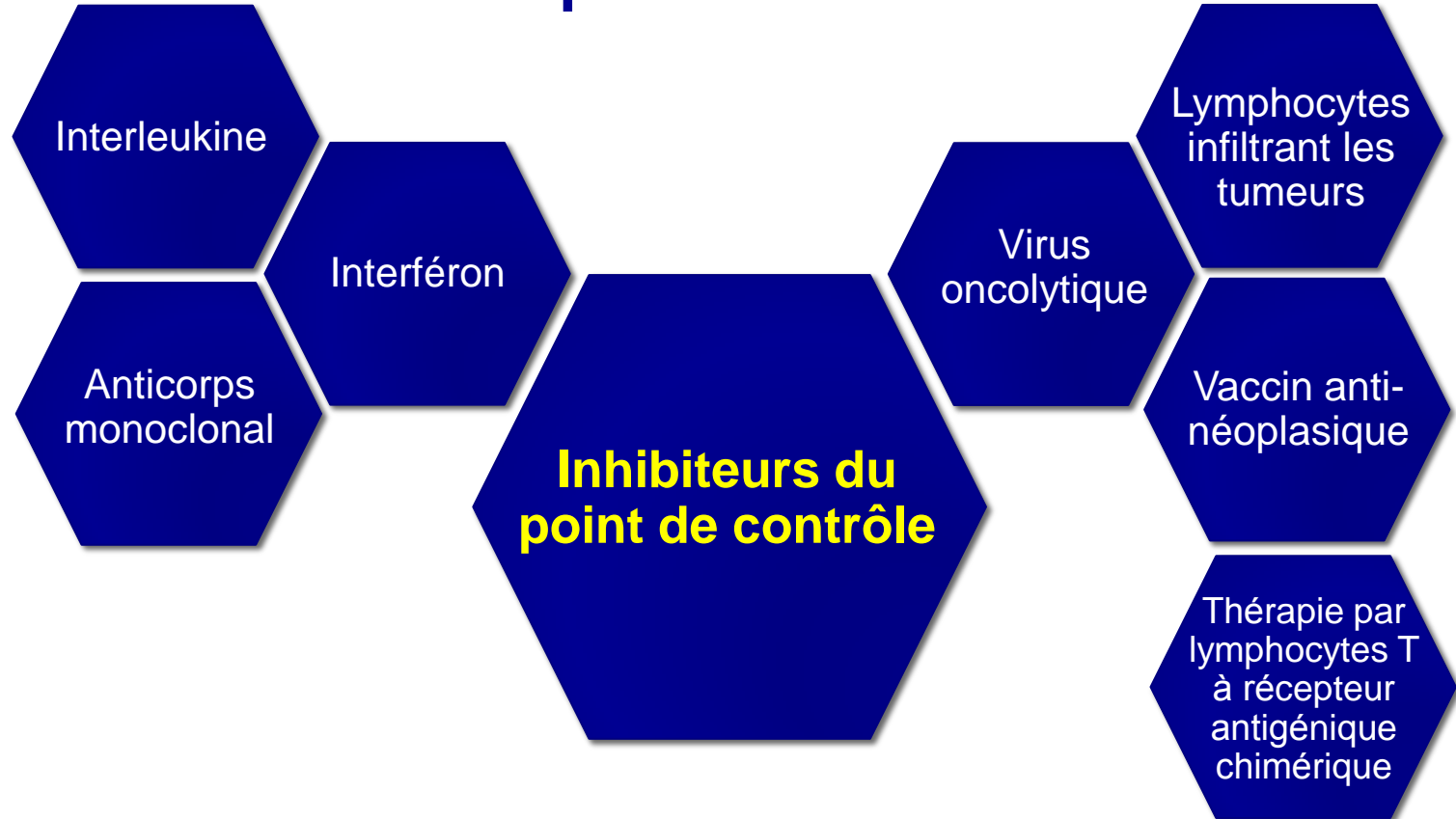
2015



2016



# L'immunothérapie

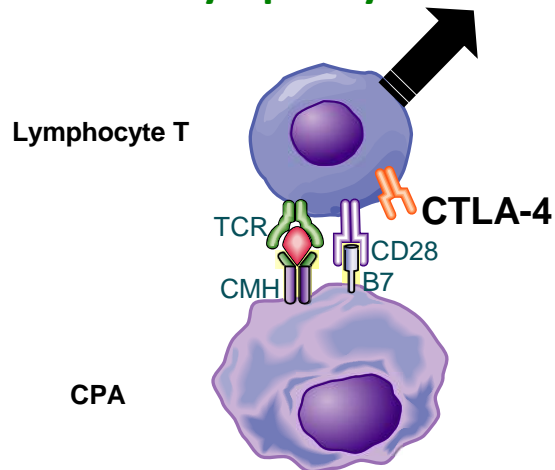


# Indications actuelles

Molécule	Mélanome	CPNPC	Rénal	ORL	Vessie	LNH/LH	HCC	Merkel
Ipilimumab	✓		✓					
Nivolumab	✓	✓	✓	✓		✓	✓	
Pembrolizumab	✓	✓			✓	✓		
Atézolizumab		✓			✓			
Durvalumab		✓			✓			
Avélumab					✓			✓

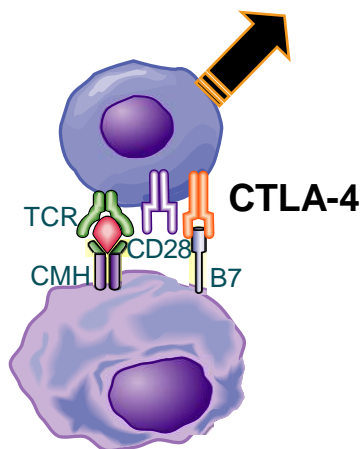
# Mécanisme d'action : CTLA-4

Activation du  
lymphocyte T



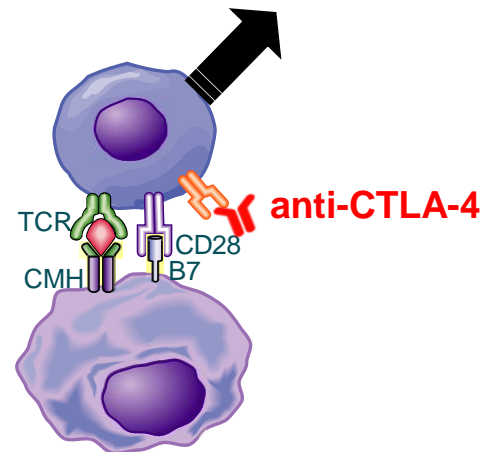
Présentation de l'antigène et liaison de co-activateurs entraînent l'activation du lymphocyte T

Inhibition du  
lymphocyte T



CTLA-4 entre en compétition avec le lien B7-CD28 et agit comme un frein à l'activation du lymphocyte

Activation/prolifération du  
lymphocyte T

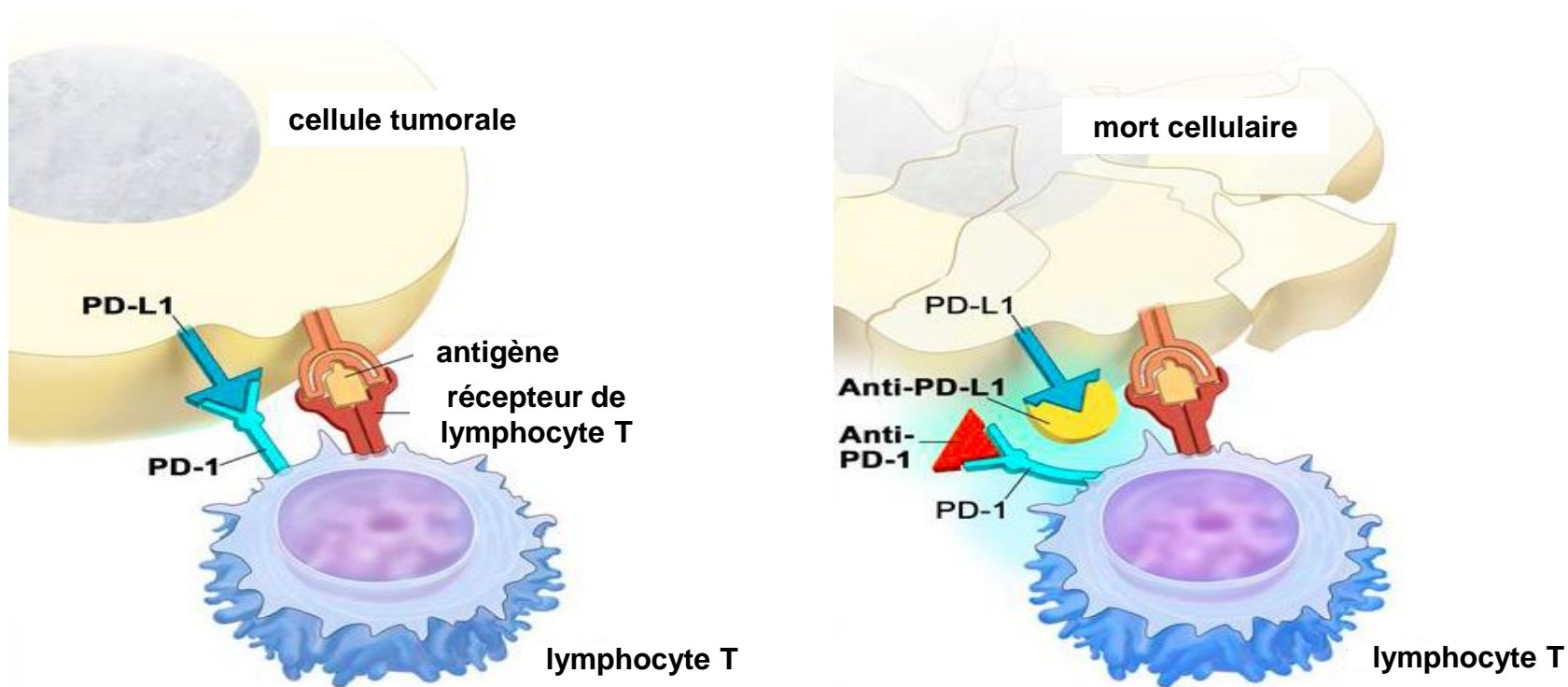


L'inhibition de CTLA-4 rétablit l'activation du lymphocyte T en levant ce frein, entraînant sa prolifération et l'attaque contre les cellules cancéreuses

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; CPA : cellule présentatrice d'antigène; CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique); TCR : *T cell receptor* (récepteur des lymphocytes T).

D'après Lebbé C, et al. *Ann Oncol* 2008; 19(suppl 8):viii289-viii311.

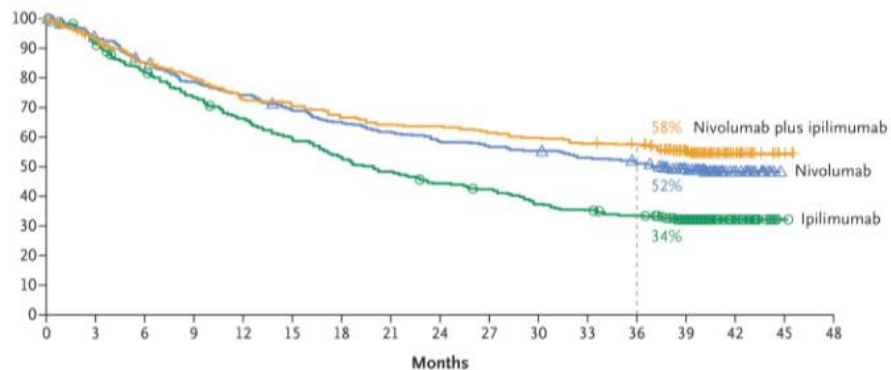
# Mécanisme d'action : PD-1/PD-L1





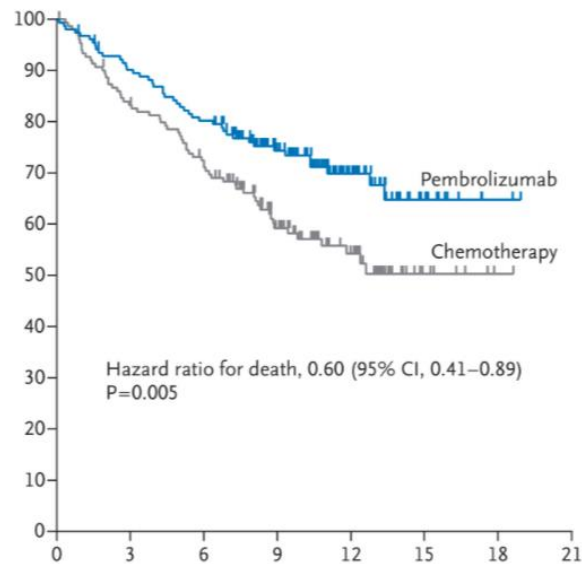
# Bénéfice (métastatique)

## Réponse prolongée



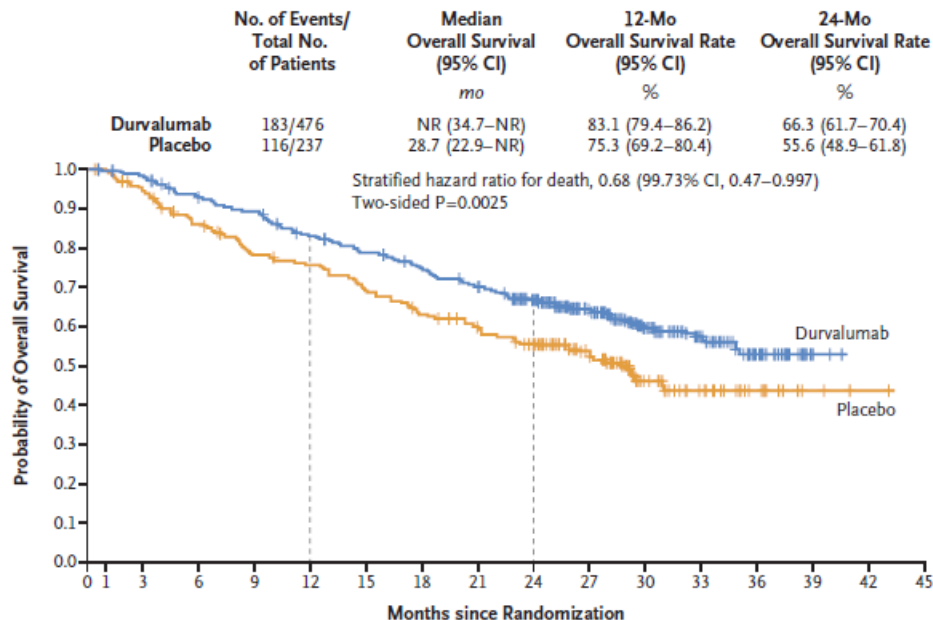
Mélanome  
(Checkmate-067)

## Supériorité vs chimio



CPNPC  
(Keynote-024)

# Bénéfice (adjuvant)



No. at Risk	0	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Durvalumab	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0	0

Durvalumab en CPNC stade III (*Pacific*)

# Effets indésirables (EI)

## Profil de toxicité favorable versus chimiothérapie

### Anti-CTLA-4

EI, grade	1-5 (%)	≥ 3 (%)
Fatigue		
Prurit	24	<1
Éruption cut.	19	1
Diarrhée	28	5
Colite	8	5
Endocriniens	6	2
Hépatiques	4	2
Pneumonite	<1	<1

### Anti-PD-1/PD-L1

EI, grade	1-5 (%)	≥ 3 (%)
Fatigue	20-50	<1
Prurit	23	1
Éruption cut.	21	<1
Diarrhée	20	1
Colite	1	1
Endocriniens	12	1
Hépatiques	6	<1
Pneumonite	7	

### Anti-CTLA-4/PD-1

EI, grade	1-5 (%)	≥ 3 (%)
Fatigue		
Prurit	33	2
Éruption cut.	28	3
Diarrhée	44	9
Colite	12	8
Endocriniens	30	5
Hépatiques	30	19
Pneumonite	6	1

**Tous les EI : 65-85 %**  
**EI de grades ≥ 3 : 10-20 %**

**Tous les EI : 70-80 %**  
**EI de grades ≥ 3 : 5-10 %**

**Tous les EI : 90-95 %**  
**EI de grades ≥ 3 : 45-55 %**

Données tirées d'études et de revues systématiques sélectionnées, peuvent varier légèrement selon le type de tumeur et le traitement  
Suarez-Almazor ME, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):687-699; Emens LA, et al. *Eur J Cancer.* 2017;81:116-129.  
Fay AP, et al. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2016;1:89-97; Kumar V, et al. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.  
Medina PJ, Adams VR. *Pharmacotherapy.* 2016;36:317-34; Michot JM, et al. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48.

# Toxicités immuno-médiées

## Peau

- Dermatite, érythrodermie
- Érythème multiforme
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Épidermolyse bulleuse toxique
- Psoriasis
- Vitiligo
- Alopécie

## Poumons

- Pneumonite
- Pleurite
- Maladie pulmonaire interstitielle

## Tractus GI

- Colite
- Iléite
- Pancréatite
- Gastrite
- Perforation gastro-intestinale

## Appareil locomoteur

- Arthralgie, arthrite
- Myalgie, myosite

## Yeux

- Conjonctivite
- Uvéite, iritis, rétinite
- Sclérite, épisclérite
- Blépharite

## Système endocrinien

- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie
- Hypophysite, hypopituitarisme
- Insuffisance surrénale
- Diabète de type 1

## Système cardiovasculaire

- Myocardite
- Péricardite
- Vasculite

## Foie

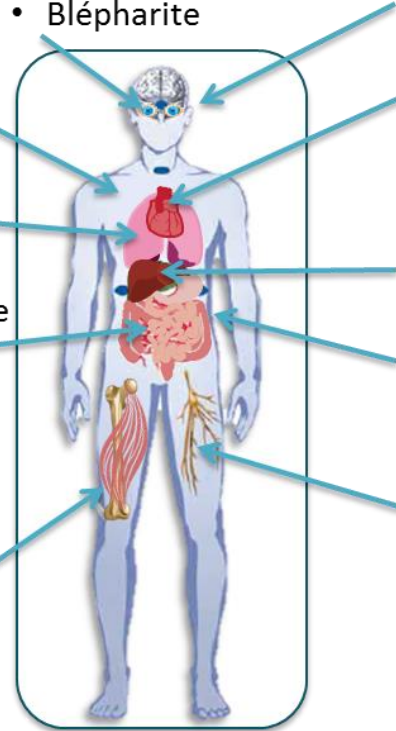
- Hépatite

## Reins

- Néphrite
- Glomérulonéphrite lupique

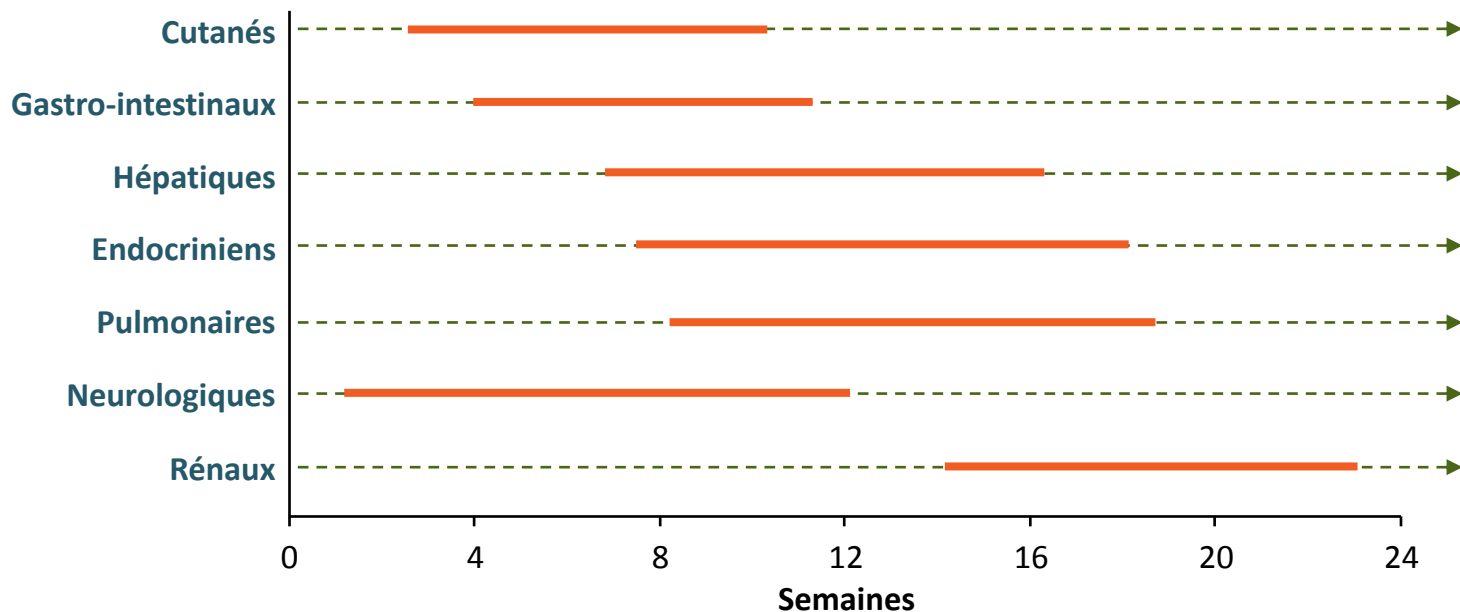
## Système nerveux

- Neuropathie
- Myélopathie
- Syndrome de Guillain-Barré
- Syndrome myasthénique grave
- Encéphalite, méningite



# Délais d'apparition

Les EI peuvent survenir en tout temps et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de traitement



# Traitement

Tx support et consultation multidisciplinaire selon atteinte d'organe

## Suspendre l'immunothérapie

### Légère-moderée

reprise lorsque résolution < grade I

### Sévère

suspendre indéfiniment

## Corticothérapie

### Légère-moderée

prednisone 0.5-1 mg/kg die

### Sévère

methylprednisolone/prednisone  
1-2 mg/kg die

## Cortico-réfractaire

### Immunosuppresseur non stéroïdien

Infliximab

Azathioprine

Cyclosporine

Mycophénolate

# Lignes directrices

## ASCO 2018

VOLUME 36 · NUMBER 17 · JUNE 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

### Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

*Julie R. Brahmer, Christina Lacchetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gardner, Pamela Ginex, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David F. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanika Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomasso, Carole Seigel, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network*

## ESMO 2017



Annals of Oncology 28 (Supplement 4): 1119–1142, 2017  
doi:10.1093/annonc/mdx225

### CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

### Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

J. B. A. G. Haanen<sup>1</sup>, F. Carbone<sup>2</sup>, C. Robert<sup>3</sup>, K. M. Kerr<sup>4</sup>, S. Peters<sup>5</sup>, J. Larkin<sup>6</sup> & K. Jordan<sup>7</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*

<sup>1</sup>Netherlands Cancer Institute, Division of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Kremlin Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; <sup>3</sup>Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; <sup>4</sup>Department of Pathology, Aberdeen University Medical School & Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; <sup>5</sup>Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; <sup>6</sup>Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>7</sup>Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

# Au Québec

---

Application pratique



# Guides d'administration



Connexion | Inscription

Accès public | Accès aux professionnels de la santé

Pembrolizumab en deuxième intention	
Pembrolizumab	2 mg/kg q 3 sem
Cycle de 3 semaines, pendant 24 mois ou ad progression ou	
Pembrolizumab en première intention	
Pembrolizumab	200 mg q 3 sem
Cycle de 3 semaines, 35 cycles	
NEJM 11/2016	
• Étude de phase 3, KEYNOTE-024	16) pour patients
• Patients exprimant PD-L1 sur $\geq 50\%$ des cellules tumorales	es tumorales et ayant
• PFS vs chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur)	base de platine
◦ 10,3 ms vs 6,0 ms (HR = 0,50 ; p < 0,001)	es cellules tumorales
• OS estimé (6 mois) vs chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur)	0,71 ; p = 0,0008)
◦ 80,2% vs 72,4% (HR = 0,60 ; p = 0,005)	,88 ; p = 0,07)
• RR vs chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur)	des cellules tumorales
◦ 44,8% vs 27,8%	0,54 ; p = 0,0002)
• Toxicités grades 1-5 (gr 3-5) vs chimiothérapie à base de platine (au choix de l'investigateur)	,59 ; p = 0,0001)
◦ Fatigue 10,4% vs 20,1% ; RR 22,1% vs 30,1%	axel
	% (1%)

## PROTOCOLES DE TRAITEMENT

ADJUVANT, MÉTASTATIQUE

Chimiothérapie, Immunothérapie, Hormonothérapie, Radio-chimiothérapie.

# Guide d'administration

## Protocole *Pembrolizumab*

Ré

Ré

Rédaction : *avril 2018*

Révision :

1.

2.

3.

4.

5.

1. [Application thérapeutique](#)

2. [Guide d'administration](#)

3. [Guide d'ajustement posologique](#)

4. [Monitoring](#)

5. [Références](#)

1.

Tr

### 1. Application thérapeutique

---

Traitement en monothérapie du cancer du poumon non à petites cellules<sup>1</sup> :

nouvelles

- › En première intention au stade métastatique chez les patients dont la tumeur exprime fortement le PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) et dont le statut EGFR ou ALK est négatif.

2. [Guide d'administration](#)

3. [Guide d'ajustement posologique](#)

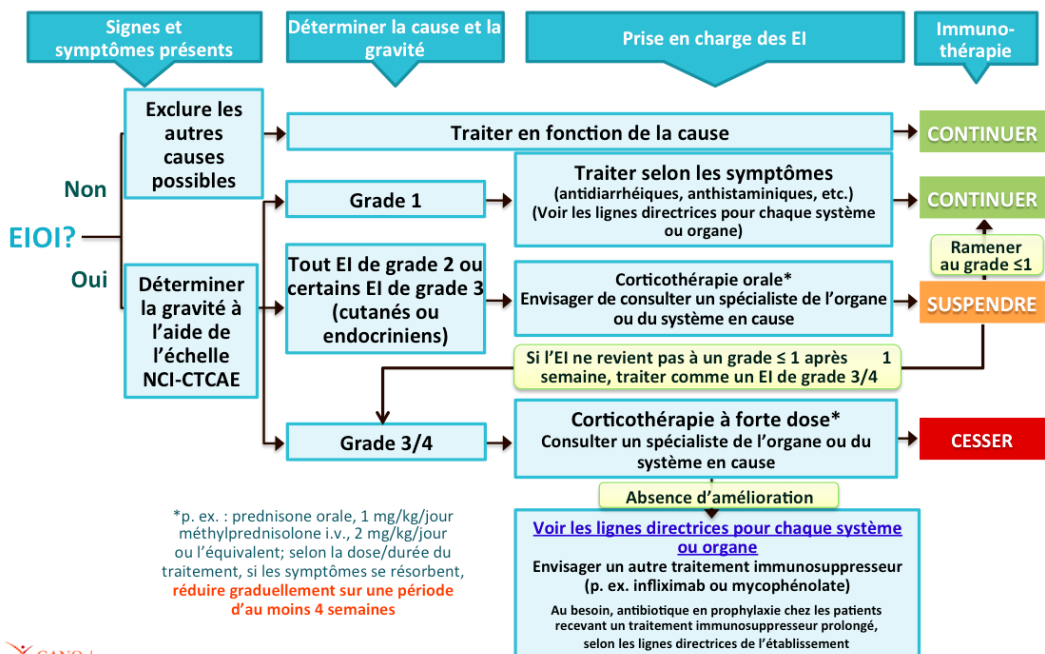
4. [Monitoring](#)

5. [Références](#)

6. [Annexe : Exemples de traitement des troubles thyroïdiens](#)

# Lignes directrices

## Lignes directrices concernant la prise en charge des EIOI



# Outils centrés sur le patient

## Carte portefeuille

Découpez et pliez

Recto

### ATTENTION: IMMUNOTHÉRAPIE

Patients et proches	Professionnels de la santé
<p>Communiquez immédiatement avec un membre de l'équipe soignante ou présentez-vous à l'urgence si vous avez un des signes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Diarrhée: six selles molles et plus par jour de plus que d'habitude, accompagnées de sécrétions ou sang et de mal de ventre.</li> <li>➤ Toux ou fièvre persistantes.</li> <li>➤ Difficultés soudaines à respirer.</li> <li>➤ Rougeurs ou démangeaisons sur plus d'un tiers (30%) du corps.</li> <li>➤ Tout autre problème inhabituel ou nouveau.</li> </ul>	<p>Ce patient est actuellement sous immunothérapie:</p> <p style="text-align: center;"><small>(nom du médicament)</small></p> <p>Risque de réactions indésirables à médiation immunitaire rares mais graves qui nécessitent une prise en charge rapide (p. ex. : hautes doses de corticostéroïdes – consulter spécialiste en oncologie*):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite</li> <li>• Pneumonite</li> <li>• Dermatite</li> <li>• Hépatite</li> <li>• Néphrite</li> <li>• Endocrinopathies</li> <li>• Neuropathies</li> <li>• Encéphalopathie</li> <li>• Uvécite</li> <li>• Pancréatite</li> <li>• Atteinte rhumatologique</li> </ul>

\*voir aussi: [www.ccsq.ca/inf](http://www.ccsq.ca/inf)

Verso

### ATTENTION: IMMUNOTHÉRAPIE

Gardez toujours cette carte sur vous.

Montrez-la à tous les professionnels qui s'occupent de votre santé.

Décembre 2017.

Rédigé par:

Le sous-comité du Comité national de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques  
(Réseau de cancérologie du Québec)

en concertation avec le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie de  
l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

Avertissement: le contenu de cette carte d'alerte ne couvre pas toutes les situations cliniques possibles. Distribué sous toutes réserves.

# Outils centrés sur le patient

## Passeport en oncologie adapté



**\*\*\*IMPORTANT\*\*\***

**Patient sous**

**Risque d'effets indésirables à médiation  
immunitaire potentiellement graves ou mortels**

<i>Entérocologie</i>	<i>Néphrite</i>
<i>Pneumonite</i>	<i>Endocrinopathies</i>
<i>Hépatite</i>	<i>Atteinte auto-immune d'autres organes</i>

**Ces effets indésirables nécessitent  
un traitement d'urgence**



# Outils centrés sur le patient

## Feuillets d'information destinés aux patients

### Mise en garde

Le présent feuillet d'information a pour objectif de vous faire connaître les effets indésirables les plus souvent constatés à la suite de l'administration de votre traitement. Veuillez toutefois noter que pour toute prise de médicaments, il existe une possibilité que ceux-ci provoquent des effets indésirables rares et qu'il nous est difficile de prévoir quels patients en seront affectés.

### Effets indésirables et mesures à prendre

Effets indésirables	Mesures à prendre
Rarement, de légers <b>maux de cœur</b> peuvent survenir le jour même et le lendemain de votre traitement.	› Communiquez avec un membre de l'équipe si vous avez des maux de cœur qui vous incommode.
Habituellement, <b>aucune perte de cheveux</b> ne se produit avec ce traitement.	
Une <b>éruption cutanée</b> peut survenir à la suite du traitement et peut être accompagnée ou non de démangeaisons.	› Au besoin, utilisez une crème hydratante non parfumée. › Évitez l'exposition au soleil.
Votre <b>peau</b> pourrait devenir plus <b>sèche</b> . Des rougeurs ou de la démangeaison pourraient aussi survenir.	› Utilisez un écran solaire avec facteur de protection (FPS) égal ou supérieur à 30. › Portez un chapeau.
Votre <b>peau</b> pourrait devenir plus <b>sensible au soleil</b> .	› Si cela se produit et vous incommode, consultez un membre de l'équipe qui

# Plans de transfert Pharmacie communautaire

Espace pour Logo de l'établissement et code barre si versé dans GDF	Endroit pour imprimer coordonnées si mis dans GDF + Nom : _____ RAMQ : _____ Adresse : _____ Tél : _____
<b>Feuille d'information à l'intention du pharmacien communautaire</b>	
<p>Votre patient(e) reçoit présentement un traitement d'immunothérapie avec un ou des inhibiteur(s) du point de contrôle immunitaire.</p> <p>Les pharmaciens d'oncologie vous en informent pour la mise à jour de son dossier pharmacologique et pour faciliter son suivi, notamment en ce qui concerne les effets indésirables de ces médicaments.</p>	
<input type="checkbox"/> Remis au patient <input type="checkbox"/> Transmission confidentielle par télécopieur No. : _____ Pharmacie du patient : _____ DATE : _____ HEURE _____	

Diagnostic : \_\_\_\_\_  
 Médicament(s) : \_\_\_\_\_ Poologie et fréquence : \_\_\_\_\_  
 Date début : \_\_\_\_\_ Durée :  jusqu'à progression ou intolérance  
 autre : \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\* Important – Immunothérapie (inhibiteurs du point de contrôle immunitaire) \*\*\*\*\*  
 Effets indésirables à médiation immunitaire rares, mais potentiellement graves (liste non exhaustive) :

Effet / système touché	Manifestations cliniques / symptômes
Entérocolite	Diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles
Endocrinopathie	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite
Pneumonie	Dyspnée et toux
Peau et muqueuses	Rash, prurit, Stevens-Johnson, uvérite
Néphrite	Insuffisance rénale
Hépatite	Insuffisance hépatique
Pancréatite	Douleur abdominale
Système nerveux	Guaillain-Barré, myasthénie grave, encéphalite, etc.
Cardiovasculaire	Myocardite, péricardite, etc.
Musculo-squelettique	Arthralgie, faiblesse et/ou douleur musculaire

Ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement et même plusieurs semaines ou mois après la fin du traitement.

Lorsque sévères, ces réactions peuvent nécessiter un traitement urgent avec des immunosuppresseurs (ex : corticostéroïdes).

Professionnel d'oncologie	Vous pouvez joindre un membre de l'équipe (jours ouvrables), au numéro suivant : Téléphone : _____ Poste : _____
---------------------------	---

Vous trouverez plus d'information dans le site internet du Groupe d'étude en oncologie du Québec :  
 (inscription en ligne gratuite): <http://www.geog.info/>

<input type="checkbox"/> Consentement du patient obtenu pour le partage de cette information de santé
---

**CONFIDENTIALITÉ** : L'information apparaissant dans ce document est de nature légalement privilégiée et confidentielle. Si ce document vous est parvenu par erreur et que vous n'êtes pas le destinataire visé, vous êtes par la présente avisé que tout usage, copie ou distribution de ce message est strictement interdit.  
 Rédaction : 2018-05 par le comité de révision de la pratique en soins pharmaceutiques. Direction générale de cancerologie, MSSS.

# Professionnels de la santé

LOGO	Identification patient
<b>Mise en garde sur les effets indésirables rares, mais potentiellement graves de l'immunothérapie</b>	

À l'attention des professionnels de la santé :

Ce patient a reçu un traitement de \_\_\_\_\_  
 Date début : \_\_\_\_\_ Date fin (si applicable) : \_\_\_\_\_

Ce(s) médicament(s) appartient(nen)t à une nouvelle classe d'agents antinéoplasiques exerçant leur effet par le biais du système immunitaire. Dans de rares cas, il(s) peu(ven)t entraîner des effets indésirables à médiation immunitaire potentiellement graves dont (liste non exhaustive) :

Effet / système touché	Manifestation clinique / symptômes
Entérocolite	Diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles
Endocrinopathie	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite
Pneumonie	Dyspnée et toux
Peau et muqueuses	Rash, prurit, Stevens-Johnson, uvérite
Néphrite	Insuffisance rénale
Hépatite	Insuffisance hépatique
Pancréatite	Douleur abdominale
Système nerveux	Syndrôme de Guillaïn-Barré, myasthénie grave, encéphalite, etc.
Cardiovasculaire	Myocardite, péricardite, etc.
Musculo-squelettique	Arthralgie, faiblesse et/ou douleur musculaire

Ces effets peuvent survenir à tout moment durant le traitement et même plusieurs semaines ou mois après la fin du traitement. Lorsque sévères, ces réactions peuvent nécessiter un traitement urgent avec des immunosuppresseurs, dont les corticostéroïdes. Veuillez prendre les mesures nécessaires ou référer le patient à la ressource appropriée selon le cas.

Professionnel d'oncologie	Vous pouvez joindre un membre de l'équipe (heures ouvrables), au numéro suivant : _____ poste : _____
---------------------------	--

Références utiles	Site internet du Groupe d'étude en oncologie du Québec: <a href="http://www.geog.info/">www.geog.info</a>
-------------------	---

**CONFIDENTIALITÉ** : L'information apparaissant dans ce document est de nature légalement privilégiée et confidentielle. Si ce document vous est parvenu par erreur et que vous n'êtes pas le destinataire visé, vous êtes par la présente avisé que tout usage, copie ou distribution de ce message est strictement interdit.  
 Rédaction : 2018-05 par le comité clinique de soutien à la gestion des effets indésirables de l'immunothérapie. Direction générale de cancerologie, MSSS.

00-900-000  
 Réf. : 2018-05  
 DOSSIER MEDICAL

Mise en garde - Effets indésirables rares

1 de 1

# Points à retenir

- L'immunothérapie est déjà omniprésente.
  - Plusieurs nouvelles indications et combinaisons à venir
  - Nouveaux agents de diverses classes à venir
- Importance de la pharmacovigilance avec ces agents.
  - Effets indésirables immuno-médiés immédiats ou à long terme
- L'adaptation rapide des réseaux de santé et des professionnels dans ce contexte.
- Importance du patient partenaire à l'administration et à la gestion des effets indésirables.