



Les clés de l'immunothérapie en association à un ITK dans le carcinome à cellules rénales métastatique et avancé



Bibliographie

1. ESMO – guidelines - eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations>.
2. AFU - Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2020 : prise en charge du cancer du rein Métastatique. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020>.
3. Argentiero A, et al. Anti-angiogenesis and Immunotherapy: Novel Paradigms to Envision Tailored Approaches in Renal Cell-Carcinoma. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1594.
4. Wang J, et al. Role of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the First-Line Setting: A Bayesian Network Analysis. *EBioMedicine*. 2019;47:78-88.
5. Ramos-Casals M, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):38.
6. Parikh M, Bajwa P. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Semin Nephrol*. 2020;40(1):76-85.
7. Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
8. Kostine M, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Med Interne*. 2017;38(8):513-25.
9. Senant M, et al. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer*. 2016;103 Suppl 1:S175-S185.
10. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2). *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 54, Issue 547, 2015, Pages 57-60, ISSN 0515-3700.
11. Hussain N, et al. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jun 23:1-7.
12. Fogli S, et al. Optimizing treatment of renal cell carcinoma with VEGFR-TKIs: a comparison of clinical pharmacology and drug-drug interactions of anti-angiogenic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2020 Mar;84:101966.
13. Buxeraud J, et al. Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 55, Issue 554, Supplement, 2016. Pages 6-15.
14. van Leeuwen RW, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):e315-26.
15. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2017) 5:95.
16. Grimm MO, et al. New First Line Treatment Options of Clear Cell Renal Cell Cancer Patients with PD-1 or PD-L1 Immune-Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapies. *J Clin Med*. 2020;9(2):565.
17. Garje R, et al. The Future of Immunotherapy-Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):143.
18. Martins F, et al. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-580.
19. Zhou YW, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity: Current Understanding on Its Mechanism, Diagnosis and Management. *Front Pharmacol*. 2019;10:1350.

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase.

FR-FCC-00046 - Novembre 2020



OncoKARE

Les clés de l'immunothérapie en Oncologie

Rein

Patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatique et avancé traités par immunothérapie en association à un ITK

**LETTRE D'INFORMATION
À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT
ET DU PHARMACIEN D'OFFICINE**



L'immunothérapie en association avec un ITK est un traitement de choix en 1^{re} ligne de traitement du carcinome à cellules rénales métastatique et avancé quel que soit le pronostic IMDC* (favorable, intermédiaire ou défavorable) et le statut PD-L1 du patient. ⁽¹⁻⁴⁾

D'une part, l'activation d'une réponse immunitaire anti-tumorale par l'immunothérapie peut entraîner des toxicités immunomédiées. Actuellement, la gestion de ces toxicités immunomédiées est bien documentée et maîtrisée. Cependant, en raison d'effets indésirables (EI) similaires, nommés EI croisés, entre l'immunothérapie et un ITK, la gestion de la toxicité d'une stratégie associant ces deux traitements présente des particularités importantes. La gestion d'un EI dépend en effet de son étiologie, en fonction de s'il est dû à un ITK ou à un mécanisme immunitaire. ^(5,6)

La majorité des toxicités immunomédiées sont peu sévères et réversibles. Cependant, la **détection précoce et la prise en charge rapide** de ces événements indésirables sont des éléments essentiels afin :

- de limiter la durée et la sévérité des effets secondaires ;
- d'éviter la survenue de lésions définitives ;
- de permettre le maintien du traitement dans des conditions optimales de tolérance. ⁽⁷⁻⁹⁾

L'identification et la prise en charge des toxicités immunomédiées des patients traités par immunothérapie en association avec un ITK s'intègrent dans une **démarche multidisciplinaire** qui nécessite le concours du **médecin traitant et du pharmacien**, c'est pourquoi il est important de les tenir tous les deux informés des modalités régissant le traitement du patient et des potentiels risques qu'il encourt. ⁽⁷⁾

Par ailleurs, bien que l'immunothérapie soit administrée à l'hôpital, les ITK administrés par voie orale sont disponibles à l'officine. Par conséquent, **le médecin et le pharmacien, en plus de prévenir et contrôler les EI** de l'immunothérapie en association à un ITK, peuvent également intervenir dans la prévention des risques **d'interactions médicamenteuses à chaque délivrance**. ⁽¹⁰⁾

Les interactions médicamenteuses indésirables au niveau pharmacocinétique sont potentiellement responsables de la toxicité thérapeutique. Comme la plupart des anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de point de contrôle ont un profil pharmacocinétique reproductible et peu influencé par les thérapies concomitantes. ⁽¹¹⁾ **Ainsi, dans le cas d'une immunothérapie en association à un ITK, les interactions médicamenteuses concernent majoritairement les ITK administrés oralement**. ⁽¹⁰⁾

Ainsi, afin de faciliter l'échange des informations essentielles, nous vous proposons un bloc de lettres de liaison personnalisables à transmettre au médecin traitant ainsi qu'au pharmacien de chacun de vos patients traités par immunothérapie en association avec un ITK.

Au recto, le médecin traitant et le pharmacien trouveront les principaux renseignements concernant le traitement suivi par le patient ainsi que les principaux risques d'interactions médicamenteuses.

Au verso, des indications générales sur les toxicités immunomédiées lui permettront d'appréhender les éventuelles manifestations consécutives à l'immunothérapie en association avec un ITK.



Cher Confrère,

Votre patient(e), M./Mme
né(e) le ____/____/____.

débuté un traitement par Immunothérapie associée à un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) :

Immunothérapie :

ITK :

dans le cadre de la prise en charge de son carcinome à cellules rénales métastatique et avancé.

L'immunothérapie sera administrée en ambulatoire en hospitalisation de jour, toutes les..... semaines à partir du ____/____/____.

L'ITK sera administré par voie orale fois par jour, à intervalles d'environ heures à partir du ____/____/____.

NOUS SOUHAITONS ATTIRER VOTRE ATTENTION SUR DEUX POINTS CLÉS :

1- Les ITK sont métabolisés au niveau hépatique principalement par le CYP3A4.

Les associations avec des **inducteurs ou des inhibiteurs** de cette isoenzyme sont donc déconseillées. ^(10, 12)

Médicaments et autres produits pouvant **augmenter les concentrations plasmatiques des ITK** (inhibiteurs du cytochrome CYP3A4) ⁽¹⁰⁾

- les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) ^(10, 13)
- les macrolides (télithromycine, clarithromycine, érythromycine) ^(10, 13)
- les substrats de la BCRP (*breast cancer resistance protein*) (ritonavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir) ^(10, 12, 13)
- le jus de pamplemousse ⁽¹⁰⁾

Médicaments et autres produits pouvant **diminuer les concentrations plasmatiques des ITK** (inducteurs du cytochrome CYP3A4) ⁽¹⁰⁾

- les rifamycines (rifampicine, rifabutine, rifapentine) ^(10, 12)
- les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) ⁽¹⁰⁾
- le millepertuis ⁽¹⁰⁾
- la dexaméthasone ⁽¹⁴⁾

Il est également important que vous demandiez à votre patient s'il a récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux en vente libre, ou des produits à base de plante (par exemple : millepertuis...) ⁽¹⁰⁾

Observations particulières concernant votre patient :

2- Les effets indésirables immunitaires peuvent survenir tardivement ou avoir une durée prolongée par rapport aux effets indésirables résultant des ITK en partie en raison des différences pharmacodynamiques. Les effets indésirables immunitaires surviennent la plupart du temps dans les 3 à 6 mois après initiation du traitement. ^(6, 15)

Une identification précoce de ces effets indésirables immunitaires et une prise en charge rapide et adaptée sont essentielles pour limiter leur durée et leur sévérité, et pour prévenir le risque de lésions potentiellement définitives afin de maintenir le traitement dans les conditions les plus favorables. Ainsi, nous vous remercions de nous signaler tout symptôme ou toute manifestation. ⁽⁷⁻⁹⁾

Par ailleurs, nous vous alertons sur le fait que la prescription d'une corticothérapie à forte dose ne soit pas recommandée en raison de l'existence d'un risque d'interactions pharmacodynamiques avec le traitement par immunothérapie. ^(7, 8)

Les spécificités de la prise en charge des patients traités par immunothérapie en association à un ITK nous encouragent à entretenir un lien particulièrement attentif entre professionnels de santé. Ainsi, nous restons à votre entière disposition si vous souhaitez nous faire part de vos observations ou si vous désirez de plus amples informations.

Veuillez recevoir nos meilleures salutations,

Neurologiques

- Syndrome de Guillain-Barré
- Myélite
- Myasthénie
- Méningite
- Encéphalite
- Polyneuropathie

Oculaires

- Uvéite
- Conjonctivite
- Sclérite
- Épisclérite
- Blépharite
- Rétinite
- Syndrome de Sjögren

Endocriniens

- Hypothyroïdie*
- Hyperthyroïdie
- Fatigue*
- Hypophysite
- Insuffisance surrénalienne
- Diabète de type 1
- Thyroïdite

Hépatiques

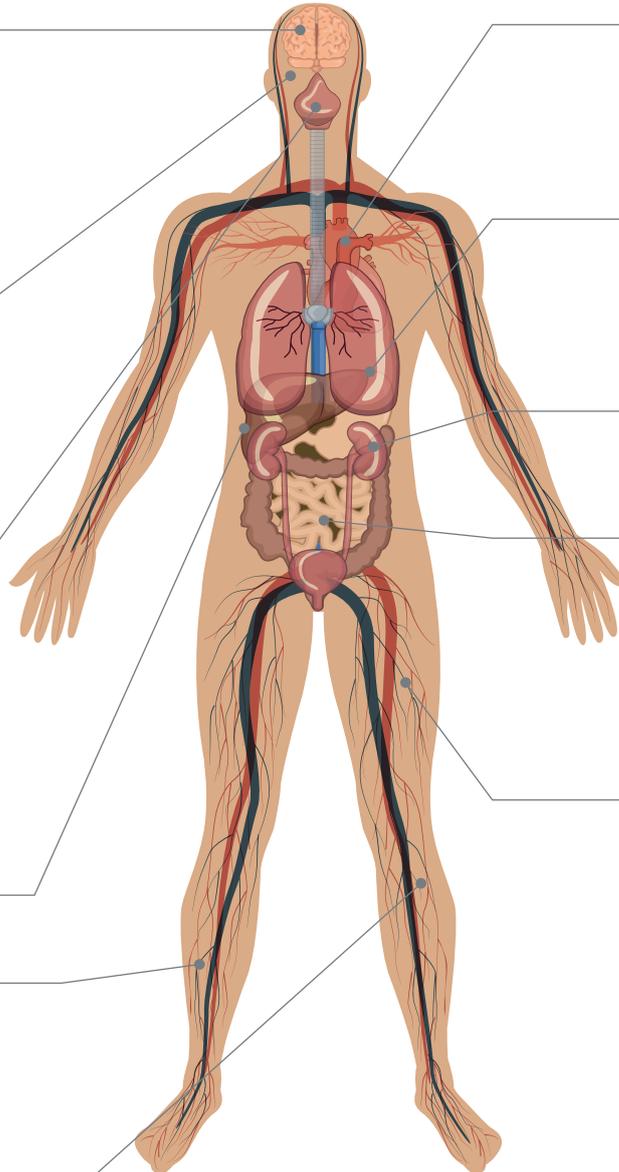
- Hépatite*

Hématologiques

- Anémie hémolytique
- Thrombocytopénie
- Neutropénie
- Hémophilie

Musculo-squelettiques

- Arthralgie
- Myosite
- Arthrite
- Dermatomyosite



Cardiovasculaires

- Myocardite*
- Arythmies*
- Vasculaire
- Péricardite

Pulmonaire

- Pneumopathie
- Pleurésie
- Sarcoidose granulomateuse

Rénaux

- Néphrite interstitielle
- Glomérulonéphrite

Gastro-intestinaux

- Colite*
- Diarrhée*
- Nausée*
- Pancréatite
- Gastrite
- Entérite

Cutanés

- Rash*
- Prurit*
- Dermatite inflammatoire
- Xérose
- Psoriasis
- Vitiligo
- DRESS
- Syndrome de Stevens-Johnson

Toxicités immunomédiées les plus fréquentes de l'immunothérapie en association à un ITK dans le carcinome à cellules rénales métastatique et avancé
* Toxicité immunomédiées croisées pouvant se confondre avec les EI liés à l'ITK dans le carcinome à cellules rénales métastatique et avancé

TOXICITÉS IMMUNOMÉDIÉES NÉCESSITANT UNE SURVEILLANCE RAPPROCHÉE (7)

Système	Symptômes aigus (à risque)	Symptômes sub-aigus (à répétition)
Nerveux	Céphalées, confusion	Faiblesse musculaire, engourdissement
Endocrinien	Vomissements sévères	Asthénie, perte de poids, nausées, augmentation de l'appétit ou de la soif, polyurie
Respiratoire	-	Toux, souffle court
Digestif	Sang ou mucus dans les selles	Diarrhée, douleur abdominale
Cutané	Rash étendu	Prurit
Musculo-squelettiques	-	Arthralgie, myalgie
Signes généraux et autres symptômes	Syndrome hémorragique	Fièvre, perte de vision d'un ou des deux yeux

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). EI : Effets Indésirables. ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase.