



OncoKARE



Les clés de l'immunothérapie en Oncologie

Rein

Les clés de l'immunothérapie
associée à un anti-VEGF dans
le carcinome à cellules rénales
métastatique et avancé
& Gestion des effets indésirables

EN PRATIQUE

L'immunothérapie à base d'inhibiteurs de la voie PD1/PD-L1 (anti-PD1/PD-L1) en association avec un inhibiteur de la voie VEGF (ITK) est un traitement de choix en 1^{re} ligne de traitement du CCR métastatique et avancé quel que soit le pronostic IMDC (favorable, intermédiaire ou défavorable) et le statut PD-L1 du patient. ⁽¹⁻⁴⁾

Un traitement à base d'immunothérapie peut entraîner des **toxicités immunomédiées** pouvant affecter plusieurs organes. Actuellement, la gestion de ces toxicités immunomédiées est bien documentée et maîtrisée en administrant des immunosuppresseurs. ⁽⁵⁾ En ce qui concerne les EI liés aux ITK, ils sont généralement non-immunitaires et principalement pris en charge par une interruption du traitement ou une réduction des doses. ⁽⁶⁾

La gestion des EI d'un traitement associant un anti-PD1/PD-L1 à un ITK dépend de l'étiologie des différents EI. Ainsi, il est important de noter que certains EI observés avec les immunothérapies sont similaires à ceux typiquement observés avec les ITK. ⁽⁷⁾

OncoKare rein a pour objectif de vous accompagner dans la prise en charge de vos patients atteints de CCR métastatique et avancé, traités par des anti-PD1/PD-L1 en association à un ITK.

Dans cette brochure vous trouverez des informations et des éléments clés pour prendre en charge les effets indésirables d'une telle association, ainsi que des fiches pratiques détachables concernant la gestion de certaines toxicités immunomédiées.

CONNAÎTRE

le profil de tolérance des anti-PD1/PD-L1 associés à un ITK

4-7

PRENDRE EN CHARGE

les EI liés aux anti-PD1/PD-L1 associés à un ITK

6-32

GÉRER EN PRATIQUE

les toxicités immunomédiées liées aux anti-PD1/PD-L1 associés à un ITK (fiches pratiques détachables)

34

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénales. **EI** : Effets Indésirables. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases. **IMDC** : *International Metastatic RCC Database Consortium*. **VEGF** : Facteur de Croissance Endothéliale Vasculaire.



Connaître

le profil de tolérance des anti-PD1/PD-L1 + ITK

Les traitements à base d'immunothérapies entraînent des toxicités pouvant toucher divers organes avec différents niveaux de gravité. Les toxicités immunomédiées peuvent apparaître à tout moment, même après l'arrêt du traitement. ⁽⁸⁾



UN PROFIL DE TOLÉRANCE SIMILAIRE À CELUI DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN MONOTHÉRAPIE

Dans le CCR métastatique et avancé, que ce soit en monothérapie ou en association à un ITK, les traitements par immunothérapie peuvent entraîner :

- Un taux élevé d'EI de tous grades ⁽⁷⁾
- Des décès dus aux EI liés au traitement (rares cependant : < 3 %) ⁽⁷⁾
- Des taux importants de recours à des glucocorticoïdes ⁽⁷⁾

Dans le cas de l'association avec un ITK, on observe une **augmentation des EI de tous grades - en particulier des grades ≥ 3** - en comparaison à l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie. ⁽⁷⁾

El de l'immunothérapie en association ou en monothérapie ⁽⁷⁾

	Anti-PD1/PD-L1 + ITK (en association)	Anti-PD-1/PD-L1 (monothérapie)
El (tous grades)	98,4 % à 99,5 %	78,5 % à 80 %
El ≥ grade 3	71,2 % à 75,8 %	19 % à 21,8 %
Décès	0,7 % à 2,6 %	0,9 %
Recours à de fortes doses de corticoïdes	11,1 %	12,7 %

→ Associer un ITK à une immunothérapie **augmente la fréquence des EI** versus une immunothérapie seule.

CCR : Carcinome à Cellules Rénales. EI : Effets Indésirables. Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



DIFFÉRENCES PAR RAPPORT AU PROFIL DE TOLÉRANCE D'UN ITK EN MONOTHÉRAPIE

En comparaison à un ITK en monothérapie, les anti-PD1/PD-L1 + ITK présentent **un taux similaire ou un peu plus élevé d'EI de grades ≥ 3 en 1^{er} ligne de traitement du CCR métastatique et avancé.** ^(3,4,9)

Incidence d'EI de grades ≥ 3 en fonction du traitement ⁽⁹⁾



→ L'association immunothérapie + ITK en 1^{er} ligne de traitement **n'augmente pas drastiquement la fréquence des EI de grades élevés** par rapport à un ITK en monothérapie.



Connaître

le profil de tolérance des anti-PD1/PD-L1 + ITK



FRÉQUENCE DES EI DE GRADES ≥ 3

La fréquence des EI de grades élevés tels que la fatigue, le rash, l'anémie, la pneumonie et les dysfonctionnements de la thyroïde ne varient pas de manière significative lorsqu'on ajoute un anti-VEGF à une immunothérapie en 1^{re} ligne de traitement du CCR métastatique et avancé. ⁽⁷⁾

En revanche, les fréquences de l'hépatite de grades ≥ 3 et la diarrhée de grades ≥ 3 augmentent avec l'association. ⁽¹⁰⁾

EI de grades ≥ 3 en 1^{re} ligne de traitement du CCR métastatique et avancé ⁽⁷⁾

anti-PD1/PD-L1 + ITK

Fatigue	2,8 % à 4,3 %
Rash	≤ 1 %
Anémie	0,7 % à 1,6 %
Pneumonie	0,2 %
Dysfonctionnement de la thyroïde	0,2 %
Érythodysesthésie palmo-plantaire	5,1 % à 5,8 %
Hypertension	13,9 % à 25,6 %
Protéinurie	< 3 %
Augmentation d'ASAT	6 % à 13,3 %
Augmentation d'ALAT	3,9 % à 7 %
Diarrhée	6,7 % à 22 %

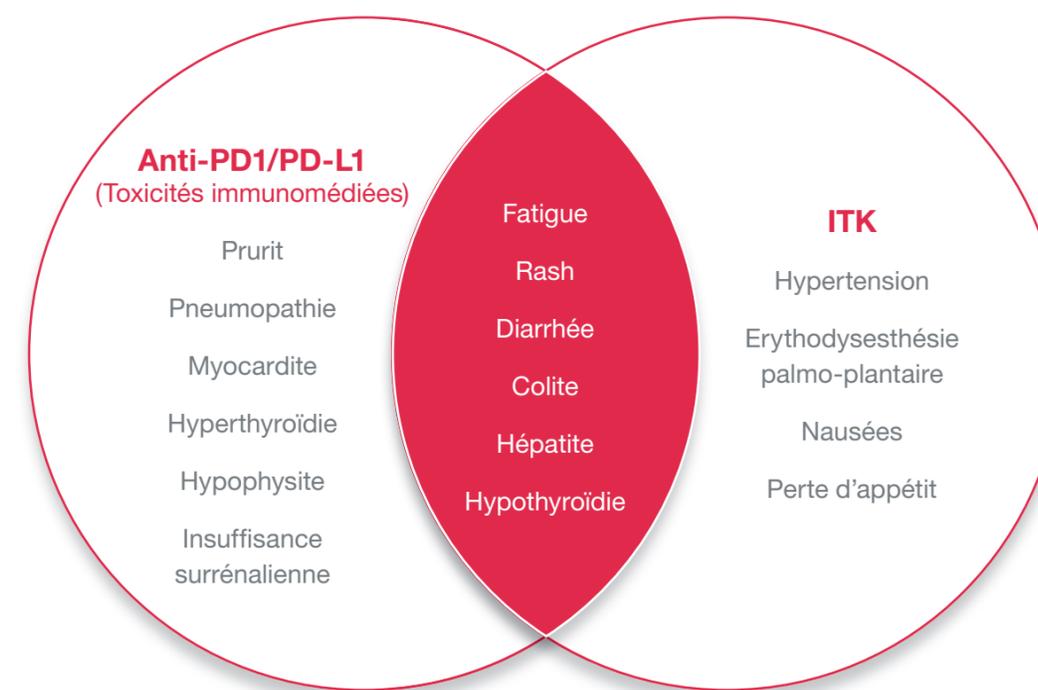
ALAT : ALanine AminoTransférase. Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. ASAT : ASpartate AminoTransférase. CCR : Carcinome à Cellules Rénales. EI : Effets Indésirables. ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase. VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance endothéliale vasculaire).



LES TOXICITÉS CROISÉES

Lorsqu'on associe un anti-PD1/PD-L1 à un ITK, certains EI peuvent correspondre à des **toxicités croisées**. Ce sont des EI pour lesquels il est difficile de savoir s'ils sont immunomédiés ou induits par un ITK. Dans le CCR métastatique et avancé, les EI tels que l'hépatite et la diarrhée sont des **toxicités croisées**. ^(7,10)

Résumé des EI associés aux immunothérapies et aux ITK et à leur association ^(7,10)



➔ Parmi les EI les plus fréquents de l'association anti-PD1/PD-L1 + ITK, certains correspondent à des **toxicités croisées**, c'est-à-dire qu'il est **difficile de distinguer l'étiologie des symptômes**.



Prendre en charge

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Les enjeux de la prise en charge des toxicités immunomédiées dans le CCR métastatique et avancé ^(7,11,12,13)

Identification **précoce**, détermination de **l'étiologie** & traitement **rapide** des toxicités immunomédiées



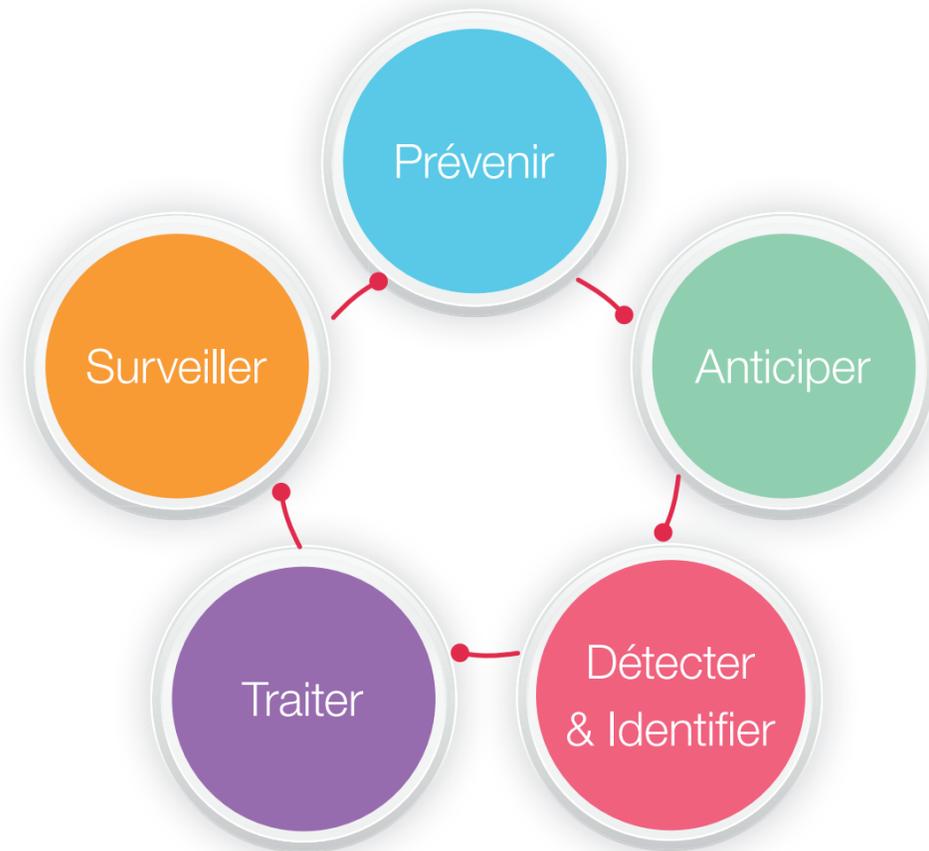
Éviter la survenue de lésions définitives



Préserver l'activité anti-tumorale de l'immunochimiothérapie

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. CCR : Carcinome à Cellules Rénales.
ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

Les 5 piliers de la gestion des toxicités immunomédiées du traitement par anti-PD1/PD-L1 + ITK en pratique dans le CCR métastatique et avancé ⁽¹³⁾





Prévenir

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Prévenir



TOXICITÉS IMMUNOMÉDIÉES FRÉQUENTES DE L'ASSOCIATION ANTI-PD1/PD-L1 + ITK DANS LE CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ

Toxicité immunomédiée

Endocriniens	Hypothyroïdie et hyperthyroïdie ^(7,10)
Cutanés	Dermatite inflammatoire, rash et prurit ⁽⁷⁾
Gastro-intestinaux	Diarrhée, colite, nausées ^(7,14)
Hépatiques	Augmentation des ASAT et ALAT, hépatite ^(7,10)



TOXICITÉS CROISÉES DE L'ASSOCIATION ANTI-PD1/PD-L1 + ITK DANS LE CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ

	Toxicité immunomédiée	EI lié à un ITK
Endocriniens ⁽⁷⁾	Hypothyroïdie, Fatigue	Hypothyroïdie induite par les ITK, Fatigue
Hépatiques ⁽¹⁴⁾	Hépatite inflammatoire	Augmentation des ASAT et ALAT induite par les ITK
Gastro-intestinaux ⁽¹⁴⁾	Colite/diarrhée	Diarrhée induite par les ITK
Cutanés ⁽⁷⁾	Rash, Prurit	Rash, Prurit induits par les ITK
Cardio-vasculaires ⁽¹⁹⁾	Arythmies, Myocardite	Hypertension induite par les ITK

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. CCR : Carcinome à Cellules Rénales. EI : Effets Indésirables. ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

ALAT : ALanine AminoTransférase. ASAT : ASpartate AminoTransférase.



Prévenir

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Prévenir

Avant de débuter le traitement du CCR métastatique et avancé, un bilan clinique permettant d'identifier des antécédents de maladies auto-immunes ou d'infections virales chroniques est essentiel. ⁽¹¹⁾



ANTÉCÉDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DE MALADIES AUTO-IMMUNES ^(12,13)

Recherche lors de l'interrogatoire **d'antécédents auto-immuns personnels (et familiaux) ou de la présence d'une pathologie auto-immune active :**

Digestive	Maladie de Crohn, colite ulcéraire, maladie coéliqua
Cutanée	Psoriasis
Rhumatologique	Spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, lupus
Endocrine	Diabète de type 1, thyroïdite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle, sarcoïdose
Pancréatique	Pancréatite
Rénale	Néphrite
Hématologique	Anémie hémolytique, purpura thrombopénique auto-immun
Neurologique	Myasthénie, sclérose en plaques
Oculaire	Uvéite, sclérite
Cardiovasculaire	Myocardite, vascularite

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénale. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



INFECTION CHRONIQUE ⁽¹³⁾

Évaluation des antécédents ou situations à risque d'infection virale chronique :

- Les infections chroniques sont à l'origine d'un état d'épuisement (anergie) des lymphocytes T en induisant l'augmentation de l'expression de récepteurs inhibiteurs, comme PD-1, à la surface des lymphocytes.
- L'immunothérapie peut être responsable d'une réaction inflammatoire vis-à-vis des agents pathogènes par stimulation d'une réponse immunitaire anti-infectieuse.
- Il est à noter, concernant les personnes vivant avec le VIH et atteintes d'un cancer, que les données récentes suggèrent une bonne efficacité et une bonne tolérance des anti-PD1/PD-L1 pour le traitement de ces patients. ⁽¹⁵⁾



TRAITEMENTS CONCOMITANTS OU EXPOSITION PROFESSIONNELLE ⁽¹³⁾

Certains traitements sont associés à des pathologies auto-immunes telles que :

- les anti-arythmiques,
- les antihypertenseurs,
- les antibiotiques,
- les antiépileptiques,
- et les antipsychotiques.

L'immunothérapie pourrait stimuler l'effet "auto-immun" de ces traitements.

Certaines expositions professionnelles sont associées à une augmentation du risque de maladie auto-immune. De même, **l'utilisation de produits chimiques ou l'exposition à des poussières minérales augmentent le risque de développer une maladie auto-immune.**

Même si ces situations ne constituent pas des contre-indications à l'initiation du traitement, elles doivent être consignées dans le dossier du patient.

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



Prévenir

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Prévenir



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (13)

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont des **anticorps monoclonaux non métabolisés** par les enzymes du cytochrome P450.

Il n'est donc pas attendu d'interaction métabolique médicamenteuse.

Une **interaction pharmacodynamique** avec les **corticoïdes systémiques** pourrait exister. Ainsi, limiter leur administration à des doses minimales dans la mesure du possible, lors de l'initiation du traitement par immunothérapie.



TOXICITÉS IMMUNOMÉDIÉES NÉCESSITANT UNE SURVEILLANCE RAPPROCHÉE (13)

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



CONSULTEZ LES DOCUMENTS À VOTRE DISPOSITION

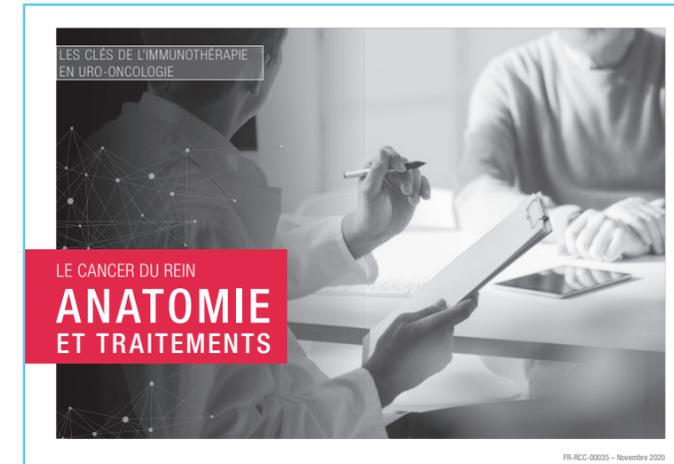
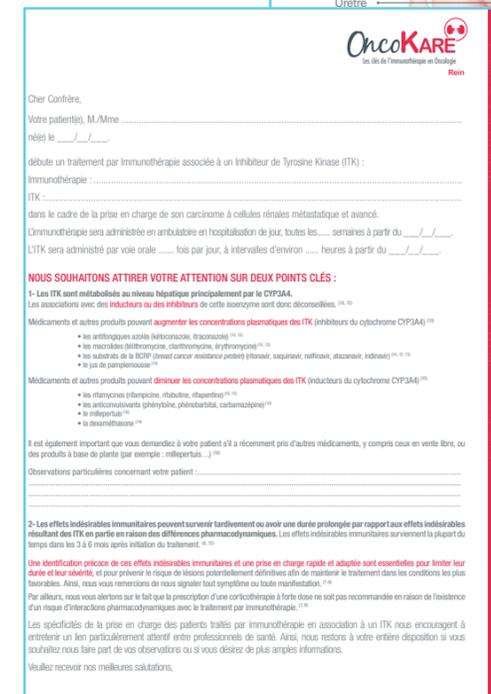
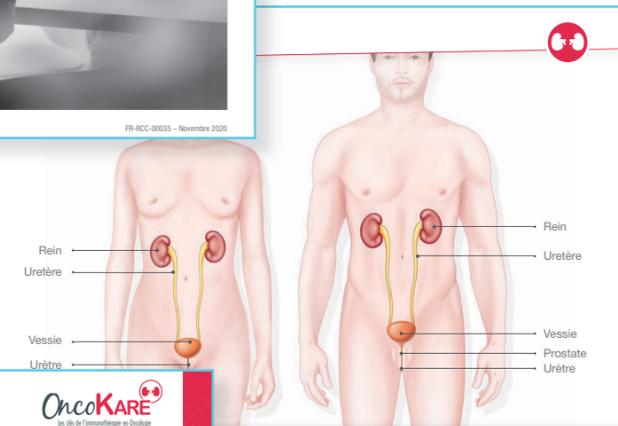


Planche anatomique REIN



Feuille de liaison OncoKare



Anticiper

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Anticiper

Pour anticiper l'apparition
des toxicités immunomédiées
et savoir les reconnaître, il est important
de collecter des **données sur la santé**
du patient à **chaque étape**
du traitement du **CCR métastatique**
et avancé ^(11,12,13)

Le **bilan pré-thérapeutique** a pour objectif de :

- s'assurer de l'absence de **contre-indications** ;
- identifier les patients plus à risque de **réactions auto-immunes** (ex : patients greffés, traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une prévention de rejet de greffe, pathologie auto-immune) ;
- disposer de **données cliniques et paracliniques de références** pour le suivi du patient ;
- aider à l'**interprétation de la nature des événements indésirables** survenant au cours du suivi.

Le **bilan de suivi** permet de :

- **dépister** le plus **rapidement** possible les toxicités immunomédiées ;
- mettre en place des **examens complémentaires** si nécessaires (en fonction des symptômes observés et/ou du bilan biologique).

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénales.
ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



Anticiper

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Anticiper



BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE AVANT DE DÉBUTER UN TRAITEMENT PAR IMMUNOTHÉRAPIE DU CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ ^(2,11-13,16-19)

IMAGERIE DE RÉFÉRENCE

Scanner thoraco-abdomino-pelvien (bilan d'extension de la maladie)

INTERROGATOIRE

Antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune

Antécédents ou situations à risque d'infection virale chronique

Traitement(s) en cours

Évaluation de symptomatologie préexistante

- Anorexie
- Degré d'asthénie
- Transit intestinal (nombre de selles/j)
- Signes fonctionnels respiratoires (dyspnée, toux)
- Rash cutané
- Nausées
- Céphalées
- Signes de neuropathie périphérique
- Arthralgie

INTERROGATOIRE

Statut de performance

Poids, taille, IMC

Pression artérielle, fréquence cardiaque

ECG

SpO2

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénales. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Hématologique

NFS, bilan d'hémostase (TP, TPA), LDH (lactate déshydrogénase), calcémie avec calcul de la calcémie corrigée, bilan de coagulation

Rénal

Ionogramme, protéinurie, protidémie, clairance de la créatinine

Hépatique

ASAT, ALAT, γ -GT, PAL, bilirubinémie

Pancréatique

Lipasémie

Endocrinien

- Glycémie à jeun, natrémie
- TSH, T4L, \pm T3
- Cortisolémie à 8 heures (en absence de prise de corticoïde)
- LH, FSH, testostérone chez l'homme ; LH, FSH, estradiol chez la femme avec cycles irréguliers ; FSH chez la femme ménopausée

Sérologique

VHB, VHC, VIH \pm CMV, EBV

Cardiovasculaire ^(19,20)

Troponine, BNP, créatine kinase

ALAT : ALanine AminoTransférase. **ASAT** : ASpartate AminoTransférase. **BNP** : Peptide Natriurétique de type B. **CMV** : CytomégaloVirus. **EBV** : Virus d'Epstein-Barr. **ECG** : Electrocardiogramme. **γ -GT** : Gamma glutamyl-transférase. **IMC** : Indice de Masse Corporelle. **IRM** : Imagerie par résonance magnétique. **LDH** : Lactate déshydrogénase. **NFS** : Numération formule sanguine. **PAL** : Phosphatase ALcaline. **SpO2** : Saturation pulsée en oxygène. **T4L** : thyroxine libre. **TCA** : Temps de Céphaline Activée. **TP** : Taux de prothrombine. **TSH** : Thyroestimuline. **VHB** : Virus de l'Hépatite B. **VHC** : Virus de l'Hépatite C. **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.



Anticiper

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Anticiper



BILAN DE SUIVI PENDANT & APRÈS LE TRAITEMENT PAR IMMUNOTHÉRAPIE DU CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ (2,11-13,16-18,21,22)

INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Apparition de nouveaux symptômes ou aggravation de symptômes existants

Gastro-intestinaux	Nombre de selles/j, douleurs abdominales (11,16)
Cutanés	Rash, prurit, vitiligo (5,11)
Endocriniens	Asthénie/fatigue, céphalées, nausées, anorexie, perte de poids, nausées, vomissements, diarrhées, syndrome polyuro-polydipsique (18,22)
Hépatiques	Douleur de l'hypochondre, ictère (11)
Pulmonaires	Toux, dyspnée (11,16,21)
Neurologiques	Céphalées, faiblesse musculaire, neuropathies périphériques, troubles visuels, confusion, hallucinations (11,16,21)
Rénaux	Œdème, réduction de la quantité ou modification de la couleur des urines (11,16)
Oculaires	Uvéite, épisclérite, blépharite, conjonctivite, syndrome d'œil sec (11,16,21)
Musculo-squelettique	Arthralgies, myalgies, (16,21)

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénales. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

PRINCIPAUX EXAMENS	PENDANT LE TRAITEMENT	APRÈS LE TRAITEMENT*
Imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvienne)	Tous les 3 à 6 mois	Bilan classique
Bilan hématologique (NFS, bilan d'hémostase, LDH)	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ-GT, PAL, bilirubinémie)	À chaque administration	Tous les 3 mois
Bilan endocrinien (Glycémie à jeun, natrémie, TSH, T4L)	À chaque administration les 6 premiers mois, puis toutes les 2 administrations au cours des 6 mois suivants, puis uniquement sur signe d'appel par la suite	NS
Bilan inflammatoire (CRP)	À chaque administration	NS
Bilan de la fonction rénale (Ionogramme, créatininémie, protéinurie)	À chaque administration	Tous les 3 mois

* Après le traitement : évaluation tous les 3 mois durant la 1^{re} année puis tous les 6 mois.

ALAT : Alanine aminotransférase. **ASAT** : Aspartate aminotransférase. **CRP** : Protéine C-réactive. **γ-GT** : Gamma glutamyl-transférase. **LDH** : Lactate déshydrogénase. **NFS** : Numération formule sanguine. **NS** : Non systématique. **PAL** : Phosphatase ALcaline. **T4L** : thyroxine. **TSH** : Thyroïdostimuline.



Détecter & identifier

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Détecter & Identifier

Lors de la survenue d'un effet indésirable au cours du traitement du CCR métastatique et avancé par anti-PD1/PD-L1 + ITK, il est **important de rechercher sa nature précise** pour une prise en charge appropriée. ⁽¹¹⁻¹³⁾

Dans ce contexte, **différentes étiologies potentielles** doivent être envisagées :

1 ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Les EI peuvent être liés à la **progression** de la maladie.

2 ÉVÉNEMENT FORTUIT

Il est important de considérer la possibilité d'**événement non lié au traitement ou à la maladie**, par exemple infections opportunistes, thrombose...

3 EFFET DYSIMMUNITAIRE OU EI LIÉ AU TRAITEMENT ASSOCIÉ

Dans le contexte de l'association anti-PD1/PD-L1 + ITK, certains EI, tels que les **toxicités croisées**, nécessitent un bilan différentiel afin d'évaluer l'étiologie. En effet, **la gestion peut être différente** si la toxicité est liée aux ITK ou à l'immunothérapie. ⁽⁷⁾

Par ailleurs, au cours d'une association anti-PD1/PD-L1 + ITK les toxicités immunomédiées et les réactions à la perfusion doivent être soigneusement surveillées. ⁽⁷⁾

i CARACTÉRISTIQUES DES EI DES ANTI-PD-1/PD-L1 VS. CELLES DES EI DES ITK DANS LE CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ

La **survenue et la durée des EI varient en fonction de l'étiologie** de la toxicité :

- Les toxicités immunomédiées peuvent survenir tardivement et avoir une durée prolongée comparés aux EI résultant d'ITK en partie en raison des différences pharmacodynamiques. ⁽²³⁾
- Les toxicités immunomédiées surviennent la plupart du temps dans les **3 à 6 mois** après initiation du traitement. ⁽¹²⁾

Toxicités immunomédiées	EI liés aux ITK
Surviennent entre 3 à 6 mois après l'initiation du traitement	Surviennent entre 3 semaines et 5 mois après l'initiation du traitement ^(6,24)
Peuvent survenir ou continuer d'évoluer après l'arrêt du traitement ⁽⁷⁾	Évoluent généralement favorablement à l'arrêt du traitement
Sont dose indépendantes	Sont dose dépendants
Peuvent nécessiter un traitement par immunosuppresseur	Nécessitent une modification de dose ou un arrêt de traitement

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. CCR : Carcinome à Cellules Rénales. EI : Effets Indésirables. ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

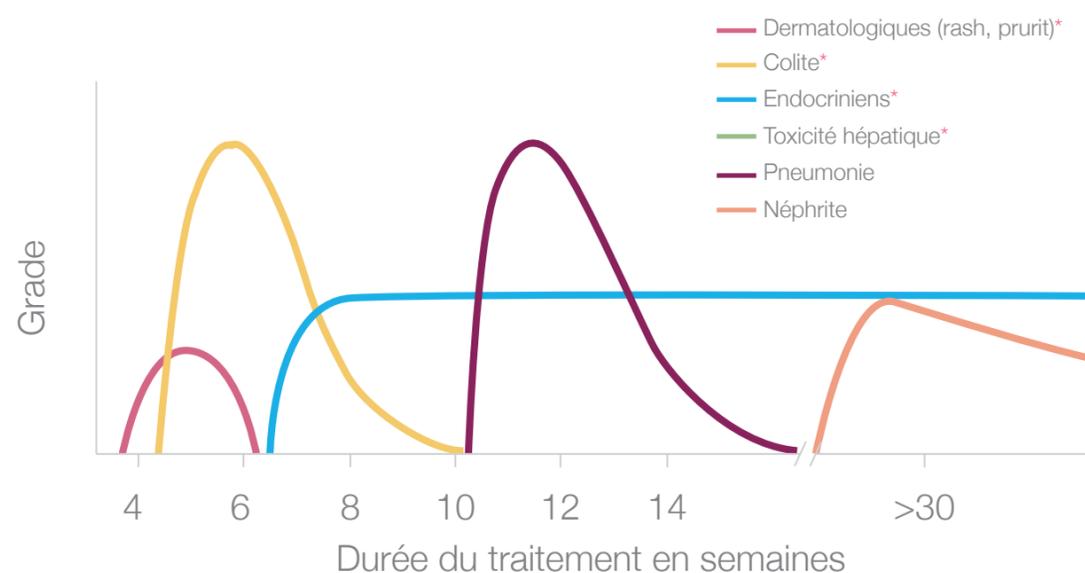


Détecter & identifier

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Détecter
&
Identifier

Cinétique d'apparition des toxicités immunomédiées^(7,25)



L'identification de l'étiologie des différents EI ainsi que leurs gestions différentielles sont détaillées dans les Fiches en pratique

Cependant, il faut garder à l'esprit que les toxicités immunomédiées sont susceptibles d'apparaître à **tout moment** en cours du traitement, **même de manière retardée** (jusqu'à **plus d'1 an** après le début du traitement).

Elles peuvent également être observées **après l'arrêt du traitement**.

* Toxicités croisées avec les EI des ITK : Hépatiques ; Cutanés (rash, prurit) ; Endocriniens (hypothyroïdie, fatigue) ; Gastro-intestinaux (colite, diarrhée) ; Cardiovasculaires.^(7,10,14,19)

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1. CCR : Carcinome à Cellules Rénales. EI : Effets Indésirables. ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



Traiter

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK



La prise en charge des **toxicités immunomédiées** dans le traitement du CCR métastatique et avancé par anti-PD1/PD-L1, suit les **recommandations** décrites pour l'immunothérapie **en monothérapie** ^(7,26)



PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DES TOXICITÉS IMMUNOMÉDIÉES EN FONCTION DE LEUR SÉVÉRITÉ ^(11,12,27)

Les modalités de prise en charge des toxicités immunomédiées sont fondées sur **la gravité des symptômes** évaluée selon la classification CTAE.

Pour les **formes sévères**, si besoin, **l'avis d'un spécialiste** de l'organe concerné, selon l'organisation du centre, doit être privilégiée.

Elle comporte la mise en place de **mesures symptomatiques** associées fréquemment à un traitement par **corticostéroïdes** à dose efficace.

Pour les formes les plus graves, le recours à d'autres **traitements immunosuppresseurs** peut être nécessaire et l'immunothérapie doit être arrêtée.

Sévérité Grade CTCAE	Prise en charge	Corticostéroïdes	Autres traitements immunosuppresseurs	Immunothérapie
1	Ambulatoire	Non recommandés	Non recommandés	Poursuite
2	Ambulatoire	Topiques ou systémiques <i>per os</i>	Non recommandés	Suspendre temporairement (excepté en cas d'atteintes cutanées ou endocriniennes pour lesquelles l'immunothérapie peut être maintenue)
3	Hospitalisation	Systémiques <i>per os</i> ou IV	À considérer si symptômes non résolus après 3 à 5 jours sous corticothérapie. Avis spécialisé recommandé.	Suspendre et discuter la reprise selon la balance bénéfique/risque pour le patient
4	Hospitalisation (unité de soins intensifs si nécessaire)	Systémiques IV (methylprednisolone)	À considérer si symptômes non résolus après 3 à 5 jours sous corticothérapie. Avis spécialisé recommandé.	Arrêt définitif

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. CCR : Carcinome à Cellules Rénales. ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.

CTCAE : *common terminology criteria for adverse events* (critères communs de terminologie pour les effets indésirables). IV : Voie intraveineuse.



Traiter

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Traiter



MODALITÉS D'UTILISATION DE LA CORTICOTHÉRAPIE DANS LE CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ ^(11,12)

Vérifier l'absence d'infections avant l'initiation d'une corticothérapie
(ou autres immunosuppresseurs)



Initiation du traitement ± **antibiothérapie prophylactique**
dans certains cas pour prévenir une infection opportuniste

Amélioration des symptômes
≤ **grade 1**

Persistance ou aggravation
des toxicités immunomédiées

Poursuite durant **1 mois** avec
réduction progressive par paliers
du traitement

Envisager un traitement
immunosuppresseur
complémentaire *

* En cas de **toxicité sévère** nécessitant l'ajout d'un immunosuppresseur, le patient devra être dépisté pour la tuberculose, et traité sans tarder si nécessaire.



CRITÈRES DE REPRISE OU D'ARRÊT DÉFINITIF DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Critères de reprise de l'immunothérapie

Après arrêt, la **reprise du traitement par immunothérapie peut être envisagée** si les conditions suivantes sont remplies :

- ✓ Toxicité immunomédiée stabilisée à un **grade ≤ 1**,
- ✓ Réduction de la posologie de **corticostéroïdes ≤ 10 mg/j**,
- ✓ **Absence** d'autre traitement **immunosuppresseur**.

Critères d'arrêt définitif de l'immunothérapie

L'arrêt définitif du traitement par immunothérapie doit être envisagé dans les cas suivants :

- ✓ Toxicité immunomédiée **menaçant le pronostic vital** (grade 4),
- ✓ Toxicité immunomédiée **sévère** (grade 3) et récurrente,
- ✓ Toxicité immunomédiée **modérée** (grade 2) persistante ≥ **3 mois** malgré un traitement adéquat.

Les troubles endocriniens (même de grade 4) contrôlés par thérapie hormonale ne nécessitent pas d'arrêt du traitement

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. **CCR** : Carcinome à Cellules Rénales. **ITK** : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



Surveiller

les toxicités immunomédiées associées aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

Surveiller



SURVENUE POSSIBLE D'UNE TOXICITÉ IMMUNOMÉDIÉE ET DÉLAI DE RÉOLUTION DANS LE TRAITEMENT DU CCR MÉTASTATIQUE ET AVANCÉ

La plupart des toxicités immunomédiées, même les plus sévères, sont réversibles et peuvent disparaître après arrêt (temporaire ou définitif) de l'immunothérapie. ^(7,12,13)

Le temps de **résolution est très variable** en fonction des toxicités concernées : les effets indésirables gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux sont ceux qui disparaissent le plus rapidement. Les atteintes cutanées et endocriniennes sont les plus longues à disparaître. ⁽¹³⁾ Ces dernières peuvent ainsi nécessiter un traitement hormonal sur le long terme. ^(7,12)



COMPLICATIONS ASSOCIÉES AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS

Certaines toxicités immunomédiées requièrent des traitements immunosuppresseurs prolongés exposant les patients au risque **d'infections opportunistes** (aspergillose pulmonaire, tuberculose, cytomégalovirus, gangrène de Fournier). ⁽¹³⁾



SURVEILLANCE

À toutes les étapes du traitement
(bilans de suivi : examens cliniques, biologiques, imagerie si nécessaire...)

Anti-PD1/PD-L1 : inhibiteurs des *Programmed cell Death 1 / Programmed cell Death-Ligand 1*. CCR : Carcinome à Cellules Rénales.
ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases.



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. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: Management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs.* 2012;30(5):2066–2079.
7. Parikh M, Bajwa P. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Semin Nephrol.* 2020;40(1):76-85.
8. Postow MA, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
9. Huang JJ, Hsieh JJ. The Therapeutic Landscape of Renal Cell Carcinoma: From the Dark Age to the Golden Age. *Semin Nephrol.* 2020;40(1):28-41.
10. 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.
11. 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.
12. Kostine M, et al. Opportunistic autoimmunity secondary to cancer immunotherapy (OASI): An emerging challenge. *Rev Med Interne.* 2017;38(8):513-525.
13. Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
14. Garje R, et al. The Future of Immunotherapy-Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):143.
15. Puroton CE, et al. Immunotherapy in People With HIV and Cancer. *Front Immunol.* 2019;10: 2060.
16. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017;6:51-71.
17. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28 (Supplement 4): iv119–iv142.
18. Castinetti F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):G1-G18.
19. Zhou YW, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity: Current Understanding on Its Mechanism, Diagnosis and Management. *Front Pharmacol.* 2019;10:1350.
20. Michel L, et al. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;25:100420.
21. de La Rochefoucauld J, et al. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach. *Intern Emerg Med.* 2020;15(4):587-598.
22. Castinetti F, Borson-Chazot F. Endocrinopathies induites par l'immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société française d'endocrinologie. *Bull Cancer.* 2019;106(5):492-496.
23. 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. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.
24. Sumanta Pal, et al. Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. *BMC Cancer.* 2019; 19:548.
25. Martins F, et al. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-580.
26. Girotra M, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectrum.* 2018;2(3):pky021.
27. Michot JM, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-48.



Gérer en pratique

les toxicités immunomédiées associées
aux anti-PD1/PD-L1 + ITK

