

IMMUNOTHERAPIES

La prise en charge des effets secondaires

Julie Charles

Dermatologie, INSERM U1209 Grenoble

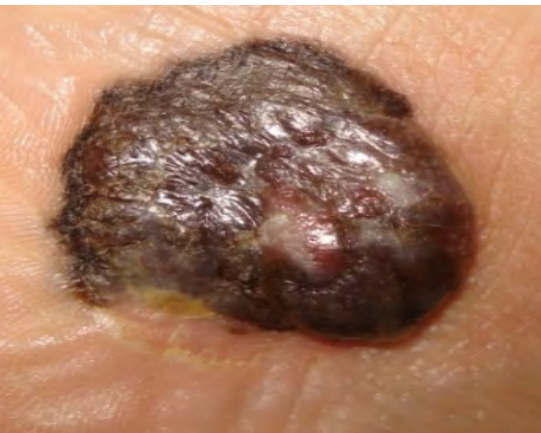
GOLF 20/9/2016

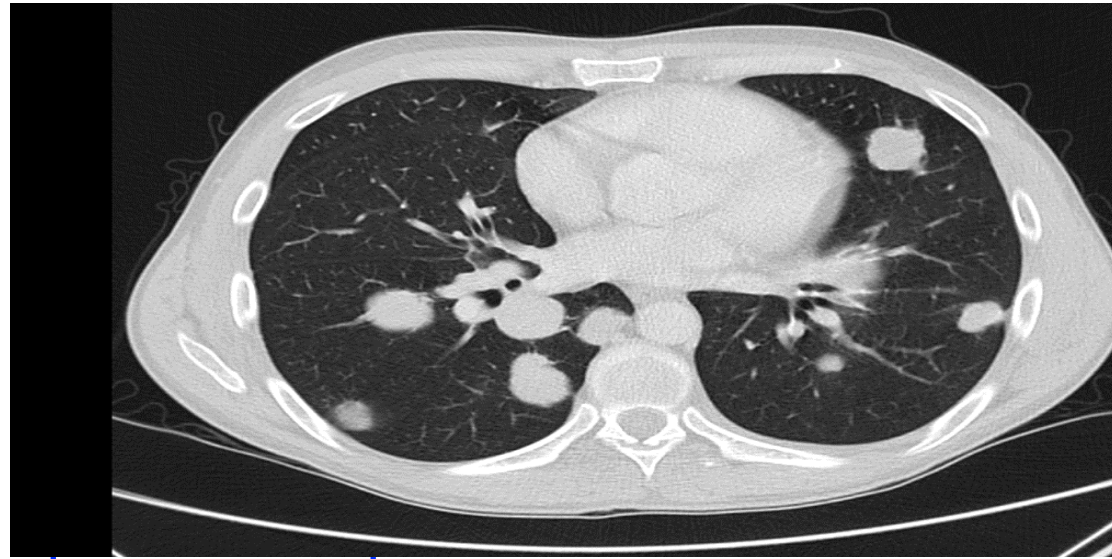


Pas de conflit d'intérêt

Le Mélanome

- **Cancer cutané développé à partir des mélanocytes**
- **Epidémiologie données 2012 INVS**
 - Incidence 11 000 nouveaux cas
 - Mortalité 1700 décès
 - Age médian de décès 67 ans (faible)
- **Problème de santé publique**
- **Augmentation constante d'incidence sur les 20 dernières années**

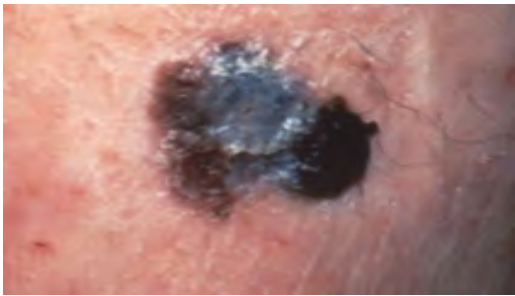




Mélanome et Immunité

Mélanome et système immunitaire

- Phénomène de régression spontanée
- Expression d'antigènes tumoraux



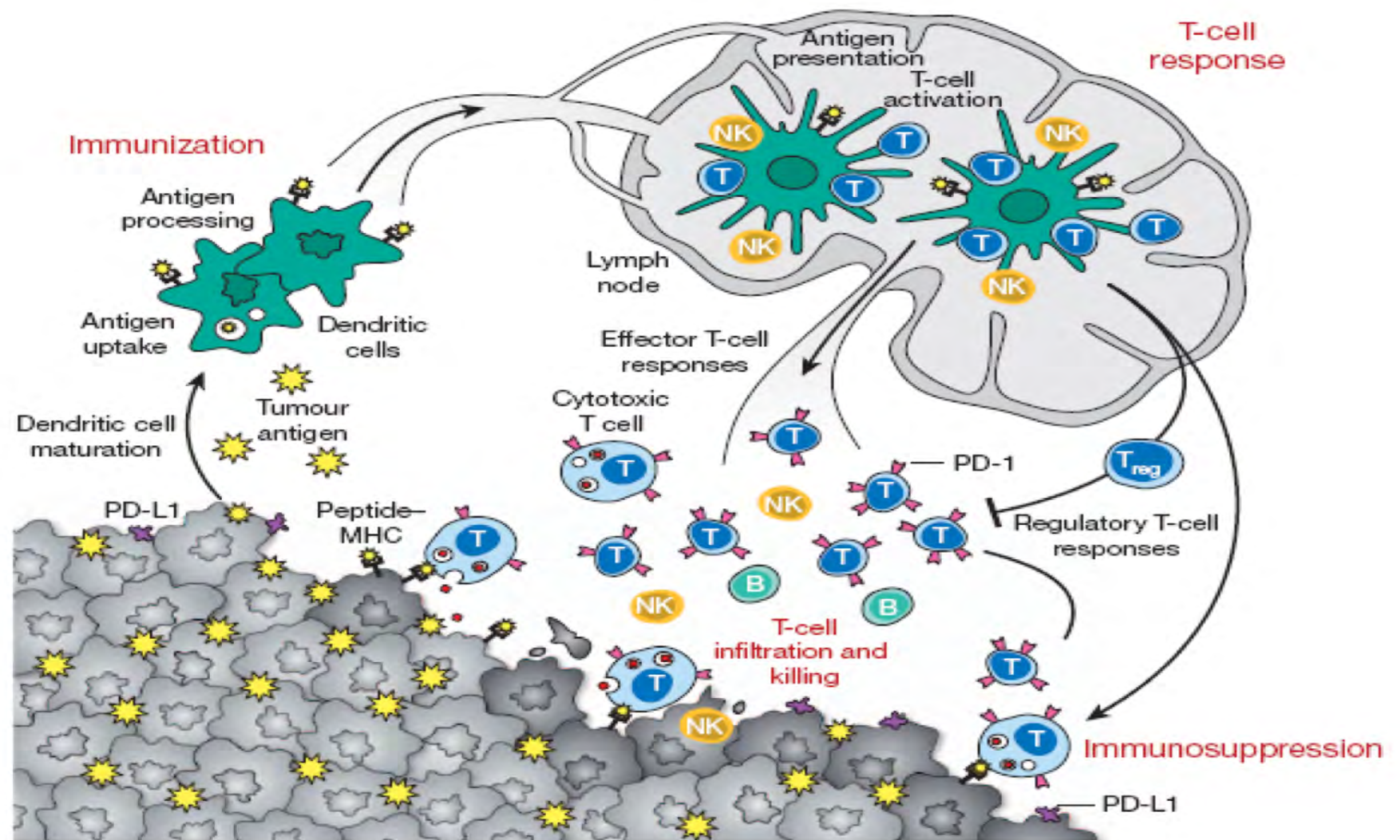


Figure 1 | Generation and regulation of antitumour immunity.

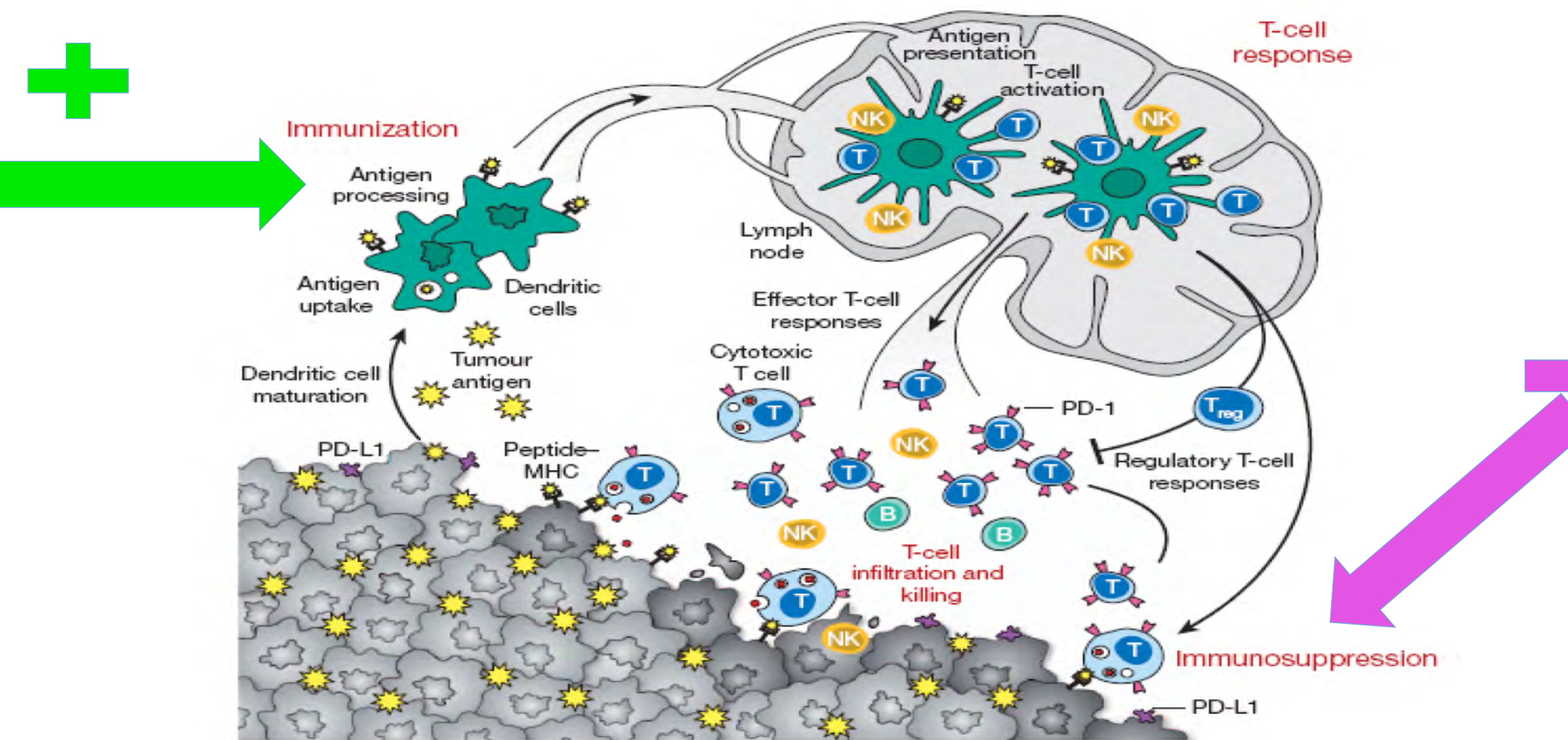
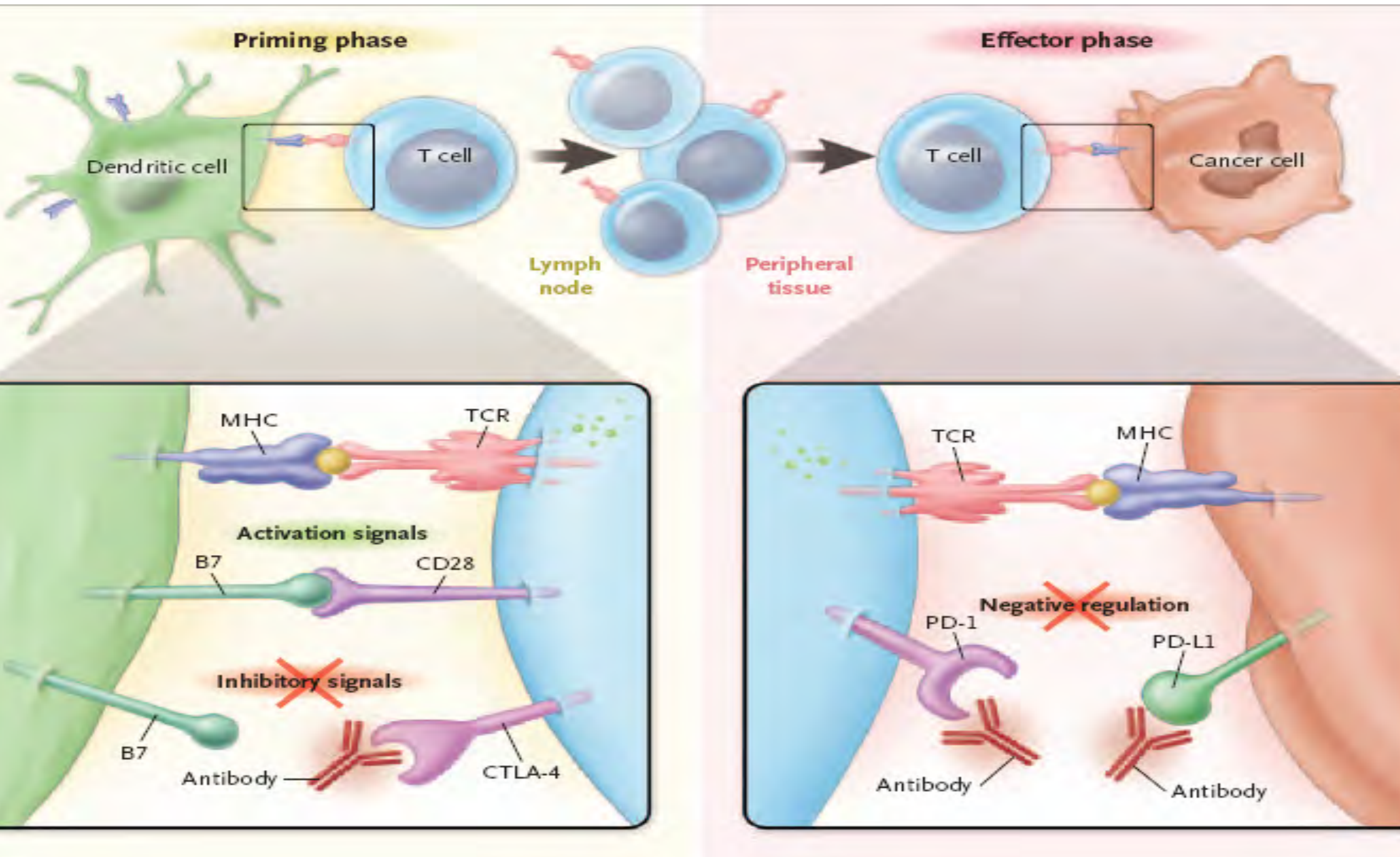
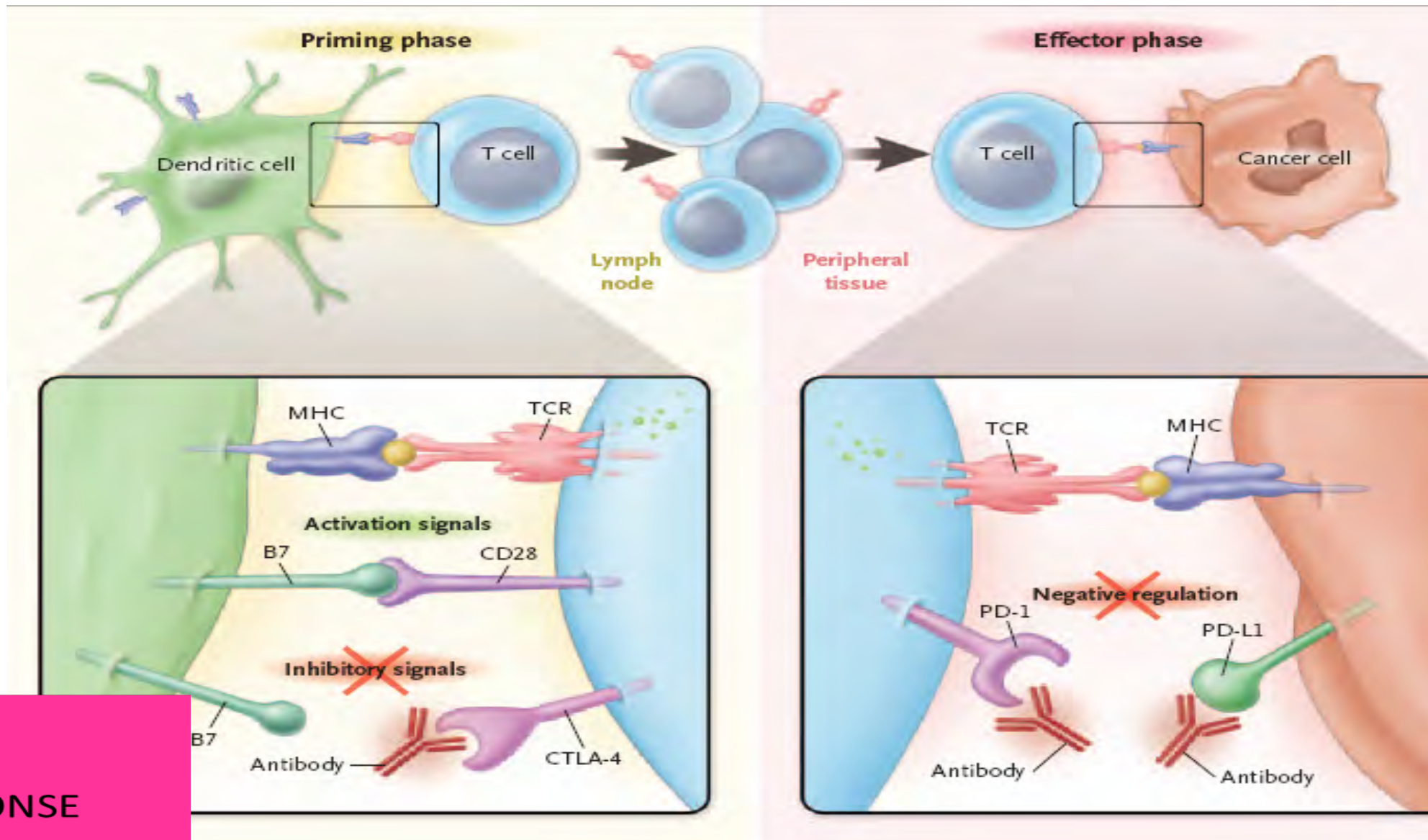


Figure 1 | Generation and regulation of antitumour immunity.

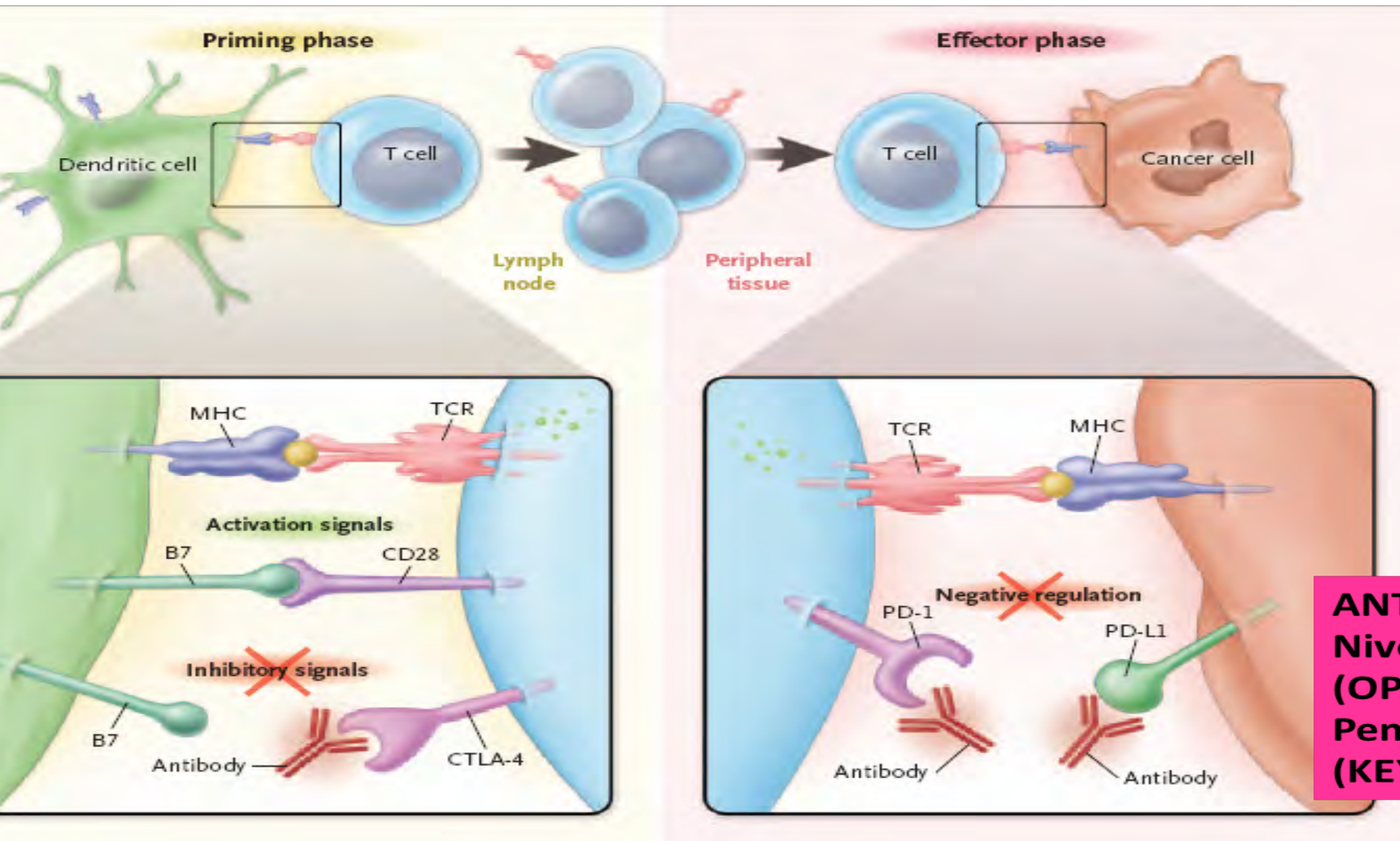
Mellmann Nature 2012





CTLA4
MUMAB
X DE REPONSE

GS REPONDEURS
M JUILLET 2011



ANTI PD1
Nivolumab
(OPDIVO)
Pembrolizumab
(KEYTRUDA)

Anticorps anti-CTLA-4

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh, M.D., Ph.D., Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., David Hogg, M.D., Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt, M.D., Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, Ph.D., Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urba, M.D., Ph.D.

Anticorps anti-CTLA-4

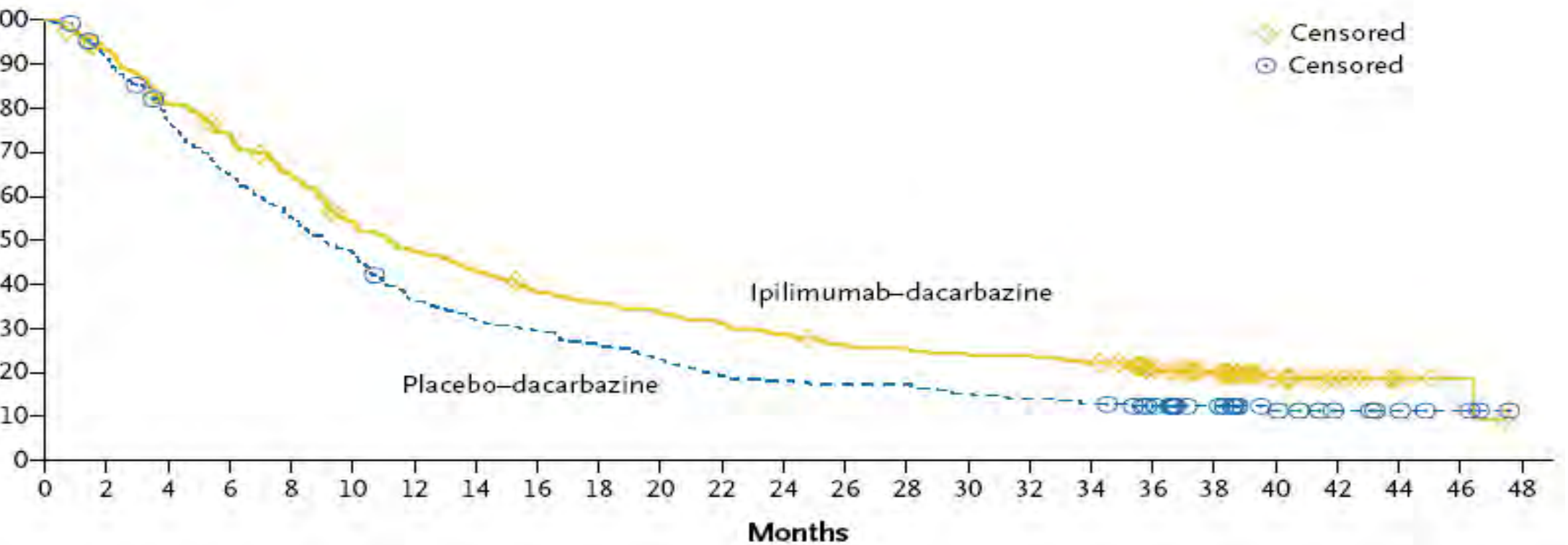
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D.,
Igor Bondarenko, M.D., Ph.D., Steven O'Day, M.D., Jeffrey Weber M.D., Ph.D.,
Claus Garbe, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Ph.D., Jean-François Baurain, M.D., Ph.D.,
Alessandro Testori, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Neville Davidson, M.D.,
Jon Richards, M.D., Ph.D., Michele Maio, M.D., Ph.D., Axel Hauschild, M.D.,
Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Pere Gascon, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D.,
Kaan Harmankaya, M.D., Ramy Ibrahim, M.D., Stephen Francis, M.Sc.,
Tai-Tsang Chen, Ph.D., Rachel Humphrey, M.D., Axel Hoos, M.D., Ph.D.,
and Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D.

Anticorps anti CTLA-4



Anticorps anti CTLA-4 : Effets secondaires

Immune related adverse events (IRAE)

« Effets secondaires d'ordre immunitaire »

⇒ Manifestations cutanées +

⇒ Atteinte Colique +++

⇒ Hépatites ++

⇒ Atteinte Endocrinienne

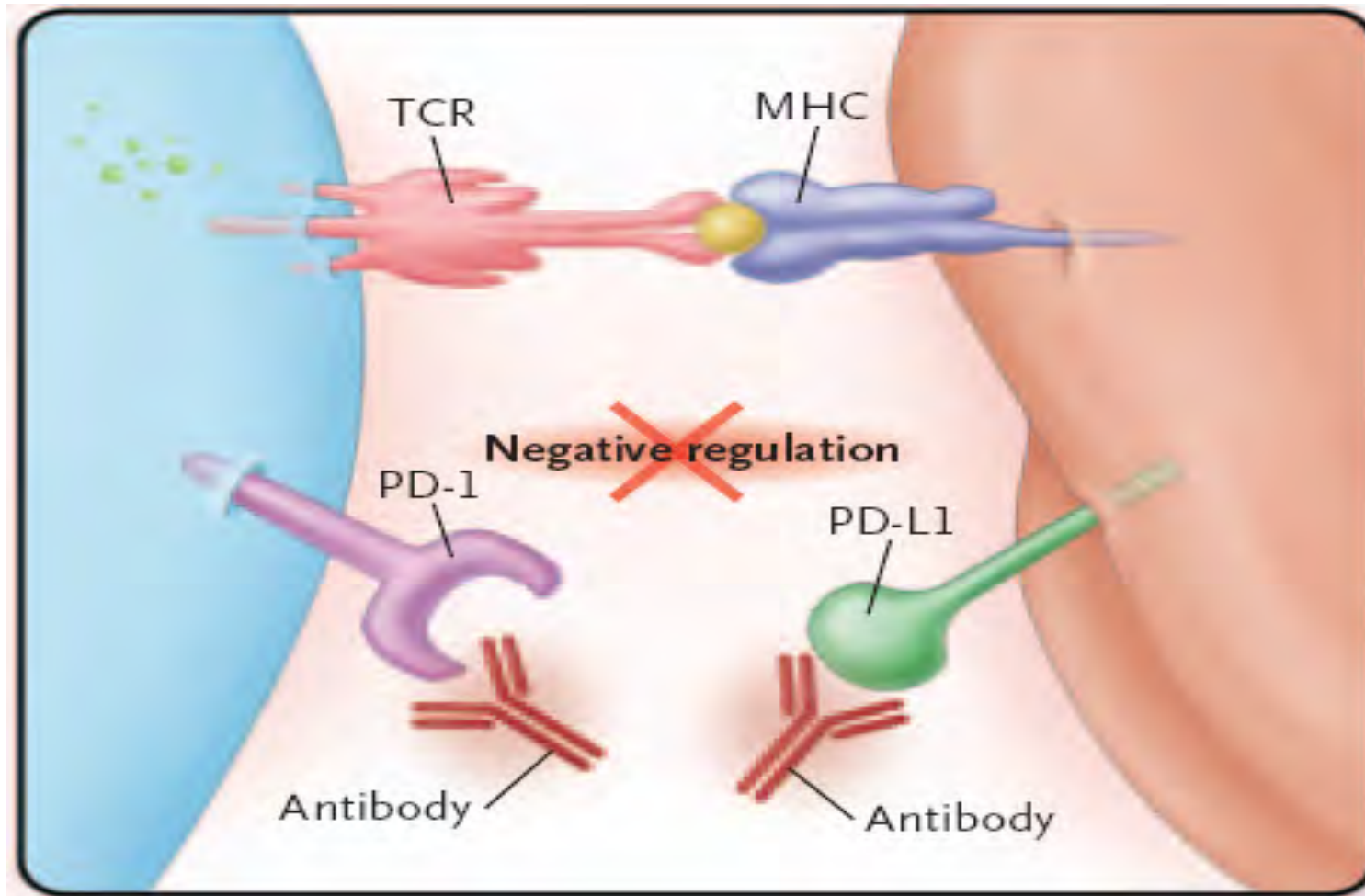
⇒ Pancréatites

⇒ Atteintes Oculaires

⇒ Neurologiques

Robert et al. Med Sci Dec Oct 2011

Anticorps anti-PD1 et anti-PDL1



Essai de phase 3 Nivolumab versus Dacarbazine

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

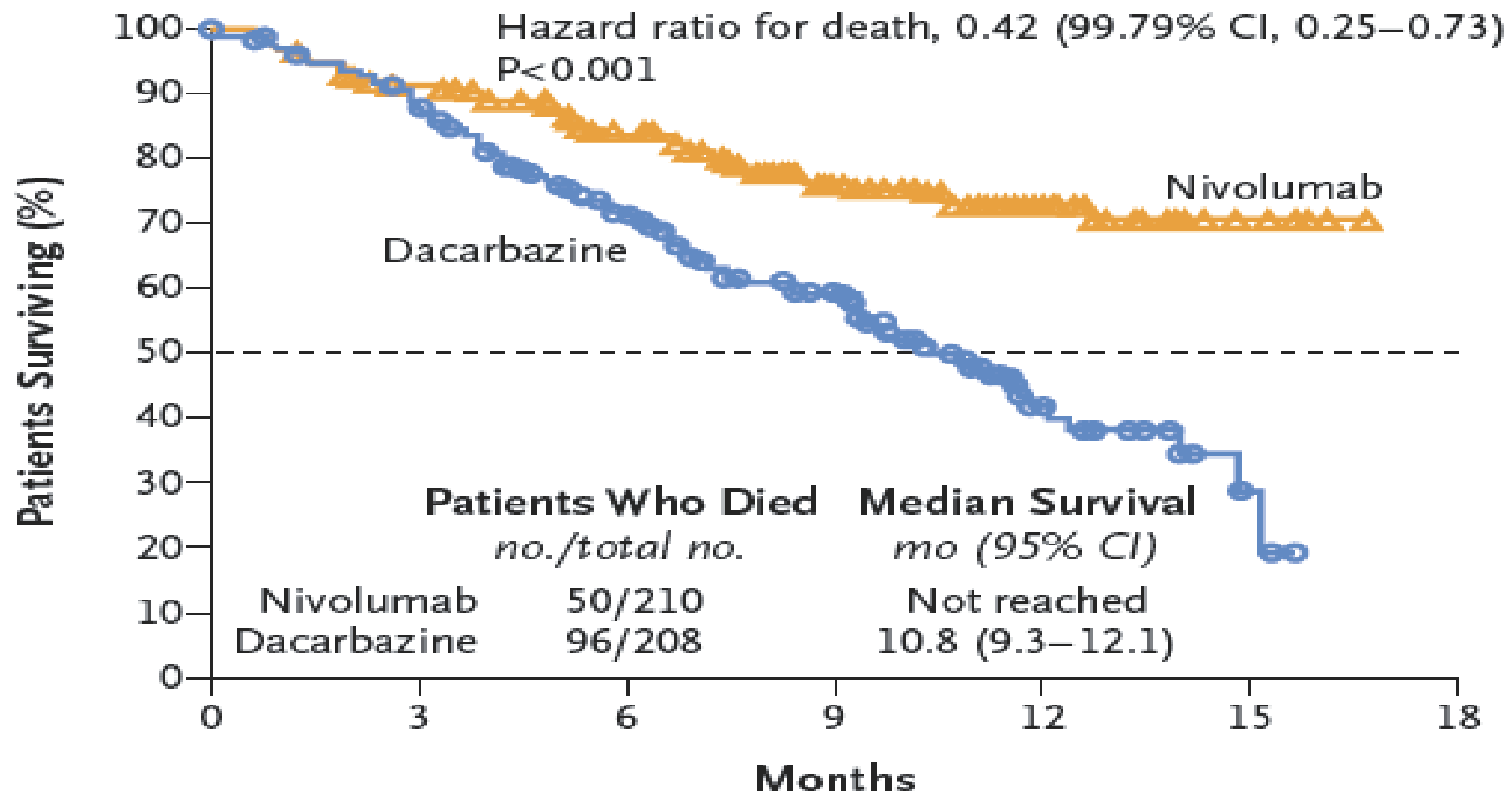
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Benjamin Brady, M.D.,
Caroline Dutriaux, M.D., Michele Maio, M.D., Laurent Mortier, M.D.,
Jessica C. Hassel, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Catriona McNeil, M.D., Ph.D.,
Ewa Kalinka-Warzocha, M.D., Ph.D., Kerry J. Savage, M.D.,
Micaela M. Hernberg, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Ph.D.,
Julie Charles, M.D., Ph.D., Catalin Mihalciuiu, M.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D.,
Cornelia Mauch, M.D., Ph.D., Francesco Cognetti, M.D., Ana Arance, M.D., Ph.D.,
Henrik Schmidt, M.D., D.M.Sc., Dirk Schadendorf, M.D., Helen Gogas, M.D.,
Lotta Lundgren-Eriksson, M.D., Christine Horak, Ph.D., Brian Sharkey, Ph.D.,
Ian M. Waxman, M.D., Victoria Atkinson, M.D., and Paolo A. Ascierto, M.D.

Essai de phase 3 Nivolumab versus Dacarbazine

Overall Survival



Essai de phase 3 Nivolumab versus Dacarbazine

2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=210)
Overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.0)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.0)

Essai de phase 3 Nivolumab versus Dacarbazine

2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=210)
Overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.0)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.0)

56.7% répondeurs
ou stabilisés

AACR 2015 Essai de phase 3 Pembrolizumab versus Ipilimumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

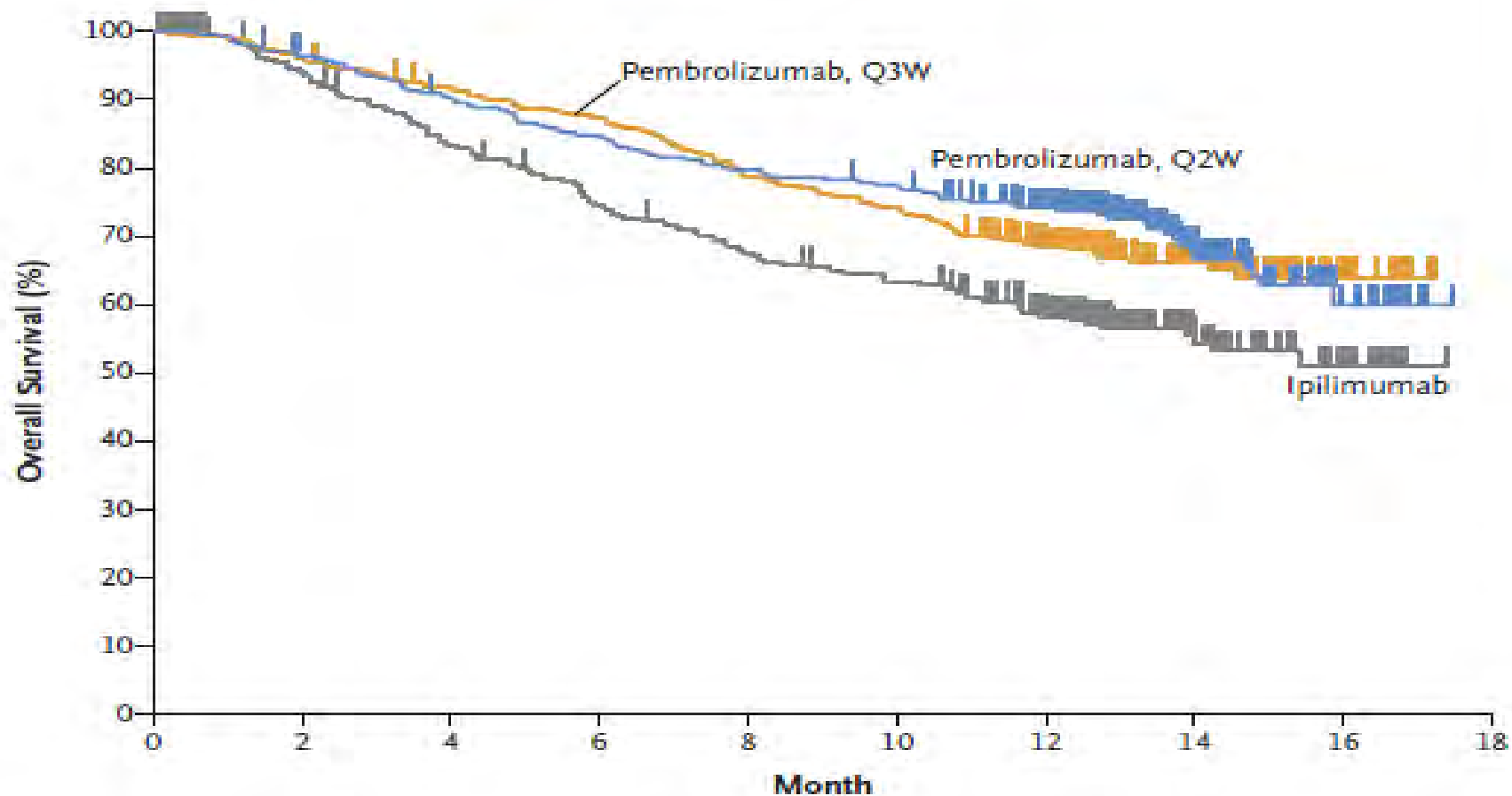
ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Caroline Robert, M.D., Ph.D., Jacob Schachter, M.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D., Ana Arance, M.D., Ph.D., Jean Jacques Grob, M.D., Ph.D., Laurent Mortier, M.D., Ph.D., Adil Daud, M.D., Matteo S. Carlino, M.B., B.S., Catriona McNeil, M.D., Ph.D., Michal Lotem, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Paul Lorigan, M.D., Bart Neyns, M.D., Ph.D., Christian U. Blank, M.D., Ph.D., Omid Hamid, M.D., Christine Mateus, M.D., Ronnie Shapira-Frommer, M.D., Michele Kosh, R.N., B.S.N., Honghong Zhou, Ph.D., Nageatte Ibrahim, M.D., Scot Ebbinghaus, M.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D., for the KEYNOTE-006 investigators*

AACR 2015 Essai de phase 3 Pembrolizumab versus Ipilimumab

B Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab, Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab, Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Avancées Thérapeutiques Majeures Anti-PD1

MELANOME

=> 2 nouvelles molécules révolutionnaires

Pembrolizumab (Keytruda) 2mg/kg IV tous les 21 jours

Nivolumab (Opdivo) 3mg/kg IV tous les 14 jours

- Taux de réponse élevés
- Réponses prolongées
- Profil de tolérance très satisfaisant

Effets secondaires

Immune related adverse events (IRAE)

Fréquence :

90 % des patients sous IPILIMUMAB

70 % sous anti-PD1 ou anti-PDL1

Délai : dans les 3 à 6 mois suivant l'introduction

Parfois bcp plus tardifs

Parfois survenue après l'arrêt => toujours y penser ++++

Michot et al Eur J Cancer 2016

Retour expérience clinique :

Fréquents et sévères avec IPILIMUMAB

Meilleure tolérance des anti-PD1

Probablement lié au mode et site d'action (systémique versus site tumoral)

Principales Toxicités

- **Cutanée :**
 - Rash (éruption maculopapuleuse) et prurit : fréquent
 - Nécrolyse épidermique toxique :
 - Syndrome de Lyell ou
 - syndrome de Stevens-Johnson : rare

Toxicité Cutanée

- Grader l'éruption
- CTCAE 0-5
- Traitement local par dermocorticoïdes
- Puis corticothérapie orale si persistance
- Arrêt temporaire de traitement (selon protocole de essai clinique)







Principales Toxicités

- **Cutanée :**
 - Vitiligo (spécifique mélanome?)
 - Réponse lymphocytaire T cytotoxique spécifique d'antigènes mélanocytaires malins et normaux







Toxicité Gastro-intestinale (30% sous IPI)

- Colites inflammatoires
- Délai d'apparition moyen de 5 à 13 semaines
- **Attention Décès par perforation colique dans les essais cliniques (patients sous morphiniques).**
- Algorithmes décisionnels => selon grade CTCAE
- Arrêt ou non du traitement
- Mesures symptomatiques
- Corticothérapies 1mg/kg puis 2mg/kg
- Infliximab

Résolution 90% des cas en 1 à 22 semaines

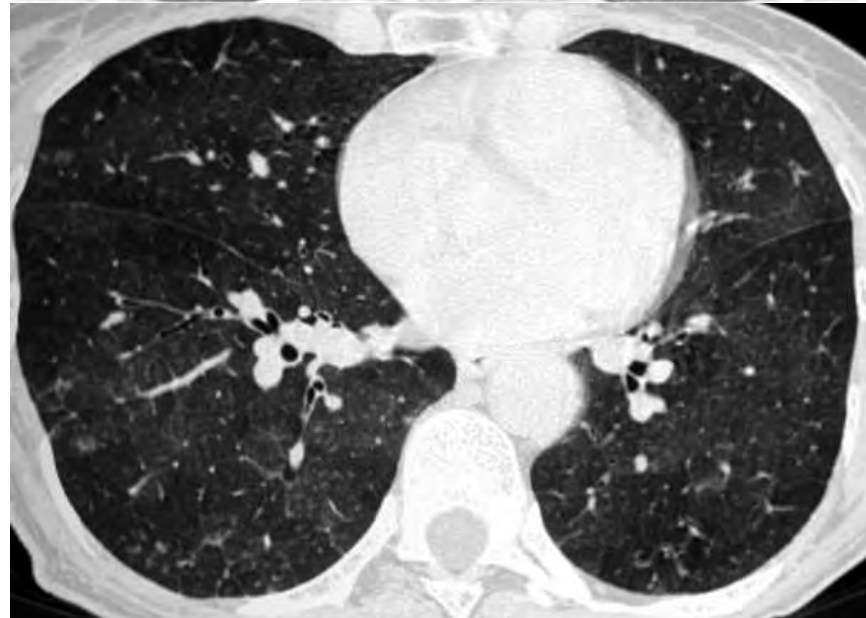
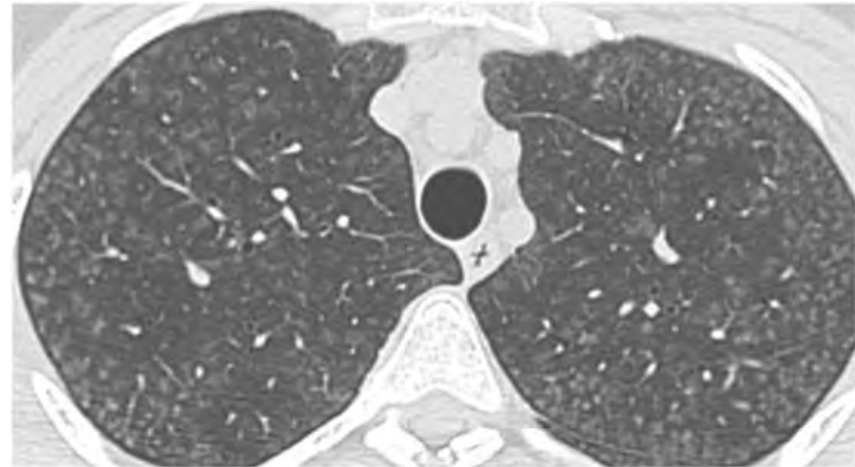
Toxicité Pulmonaire

- Apparition ou aggravation de symptômes respiratoires: **toux, dyspnée**: faire un scanner avec coupes fines.
- Eliminer diagnostic différentiel: infiltration néoplasique, œdème pulmonaire cardiogénique, pathologie infectieuse pulmonaire ou progression tumorale.
- Interruption temporaire ou définitive du traitement en fonction de la sévérité.
- Corticothérapie
- +/- immunosuppresseurs

PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique (hyperdensité en verre dépoli, localisation zones moyennes et inférieures du poumon, réticulations fines, condensations parenchymateuse)



Pneumopathie hypersensibilité (PHS)



Toxicité Endocrinienne (5 à 10% des patients)

- Hypophysites
- Dysthyroidies (hypo > hyper)
- Diabète insipide
- Diabète autoimmun
- Insuffisance surrénalienne
=> tableau clinique trompeur

Anticorps anti-CTLA-4

Cas clinique : patient inclus dans essai BMS CA 184-169

Essai phase III randomisé en double aveugle comparant Ipilimumab 3mg/kg versus 10 mg/kg patients atteints de mélanome métastatique ou inopérable.

- ATCD de mélanome du talon G Breslow 5mm Clark III ulcéré ganglion sentinelle inguinal positif (macrométastase) curage complémentaire 3N+/15 dont 2 avec rupture capsulaire
- Traitement adjuvant : Protocole DERMA GSK
vaccin Mage-3 + adjuvant versus placebo

Anticorps anti-CTLA-4

- Progression avec métastases cutanées peri-cicatricielles puis en regard de la cicatrice de curage inguinal => chirurgie
- Progression=> masse non opérable cuisse en regard cicatrice de curage, ADP illiaque externe gauche
- 4 mai 2012 => **perfusion 1 IPILIMUMAB**
- **Hyperthermie 39.5** à partir du 21/5/2012
- Pas de cause infectieuse, TDM TAP pas de progression

Anticorps anti-CTLA-4

Fièvre imputable à l'IPILIMUMAB

⇒ Corticothérapie 1mg/kg

Contrôle Bilan hépatique

TGO et TGP > 10N

Anticorps anti-CTLA-4

Fièvre imputable à l'IPILIMUMAB

⇒ Corticothérapie 1mg/kg

Contrôle Bilan hépatique

TGO et TGP > 10N

⇒ ↑ Corticothérapie 2mg/kg

⇒ Arrêt définitif de l'IPILIMUMAB

Anticorps anti-CTLA-4

Apparition douleurs musculaires,
signe du tabouret + ROT +

Anticorps anti-CTLA-4

Apparition douleurs musculaires,

signe du tabouret + ROT +

⇒EMG en urgence

⇒Pas d'anomalie type syndrome de Guillain Barré (polyradiculonévrite aiguë demyélinisante)

Anticorps anti-CTLA-4

**Douleur thoracique constrictive +++++,
EVA 9/10, TA 7/5**

Anticorps anti-CTLA-4

Douleur thoracique constrictive ++++,

EVA 9/10, TA 7/5

- Coronarographie RAS
- Péricardite sèche

Anticorps anti-CTLA-4

**Douleur thoracique constrictive ++++,
EVA 9/10, TA 7/5**

- Coronarographie RAS
- Péricardite sèche

16 Juin épisode de palpitations

Passage Fibrillation auriculaire

Cas Clinique Avis dermatologique en Réanimation

Patient 32 ans réanimation ATCD maladie de Hodgkin en 2006 (scléro-nodulaire stade 3A)

Auto-greffe de CSH en 2009

2 Allogreffes 2014 et juillet 2015

12 lignes de traitement entre 2006 et 2015

Hospitalisé en réanimation fin octobre 2015 défaillance multiviscérale

Atteinte musculaire avec rhabdomyolyse justifiant intubation (détresse respiratoire)

Tableau clinique associant par ailleurs

-insuffisance rénale

-Pancréatite (lipase 5000) cholestase, cytolyse 20N ASAT 8N ALAT

-Cardiaque (myocardite et BAV3 récent)

-Hypothyroïdie périphérique profonde

Cas Clinique Avis dermatologique en Réanimation

Patient 32 ans réanimation ATCD maladie de Hodgkin en 2006 (scléro-nodulaire stade 3A)

Auto-greffe de CSH en 2009

2 Allogreffes 2014 et juillet 2015

12 lignes de traitement entre 2006 et 2015

Hospitalisé en réanimation fin octobre 2015 défaillance multi-viscérale

Atteinte musculaire avec rhabdomyolyse justifiant intubation (détresse respiratoire)

Tableau clinique associant par ailleurs

-insuffisance rénale

-Pancréatite (lipase 5000), cholestase, cytolyse 20N ASAT 8N ALAT

-Cardiaque : myocardite et BAV3 récent

-Hypothyroïdie périphérique profonde

Demande avis dermato => toxidermie ou GVH ?







Cas Clinique Avis dermatologique en Réanimation

- Toxidermie ?
- GVH ?
- Etiologie infectieuse ?
- Dermatomyosite ?

- Plvt bacterio, viro, myco larges réalisés (PCR bartonella ...)
- Bilan auto-immun non réalisé
- Historique et chronologie des ttt récents (9 ttt à visée anti-infectieuse d'introduction récente)

Cas Clinique Avis dermatologique en Réanimation

- Historique et chronologie des lignes de ttt de la maladie de Hodgkin

=> **ATU NIVOLUMAB en 12 eme ligne !!!!!**

Cas Clinique Avis dermatologique en Réanimation

- Historique et chronologie des lignes de ttt de la maladie de Hodgkin

⇒ **ATU NIVOLUMAB en 12 eme ligne !!!!!**

⇒ **Unicité de l'ensemble du tableau clinique**

⇒ **Effet toxique « synergique » allogreffe + anti-PD1 !!**

⇒ **Tableau « hybride » GVH/ IRAE**

⇒ **Apparition colite**

⇒ **Décision collégiale immunosuppresseurs**

⇒ **Corticothérapie 1 puis 2 mg/kg**

⇒ **Tégélines**

⇒ **Prograf-cellcept-prograf**

⇒ **Ruxolitinib JAKAVI**

⇒ **Abatacept**

Décès decembre 2015

Cas Clinique introduction NIVO ATCD de Psoriasis cutané T0



Après 2 cures



REVIEWS

Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination

Celine Boutros¹, Ahmad Tarhini², Emilie Routier¹, Olivier Lambotte³⁻⁵, Francois Leroy Ladurie⁶, Franck Carbonnel^{4,7}, Hassane Izzeddine⁸, Aurelien Marabelle⁹, Stephane Champiat¹⁰, Armandine Berdelou¹¹, Emilie Lanoy¹², Matthieu Texier¹², Cristina Libenciuc¹, Alexander M. M. Eggermont^{1,4}, Jean-Charles Soria^{4,9,10}, Christine Mateus¹ and Caroline Robert^{1,4,10}

NATURE REVIEWS | **CLINICAL ONCOLOGY**

Published online 4 May 201

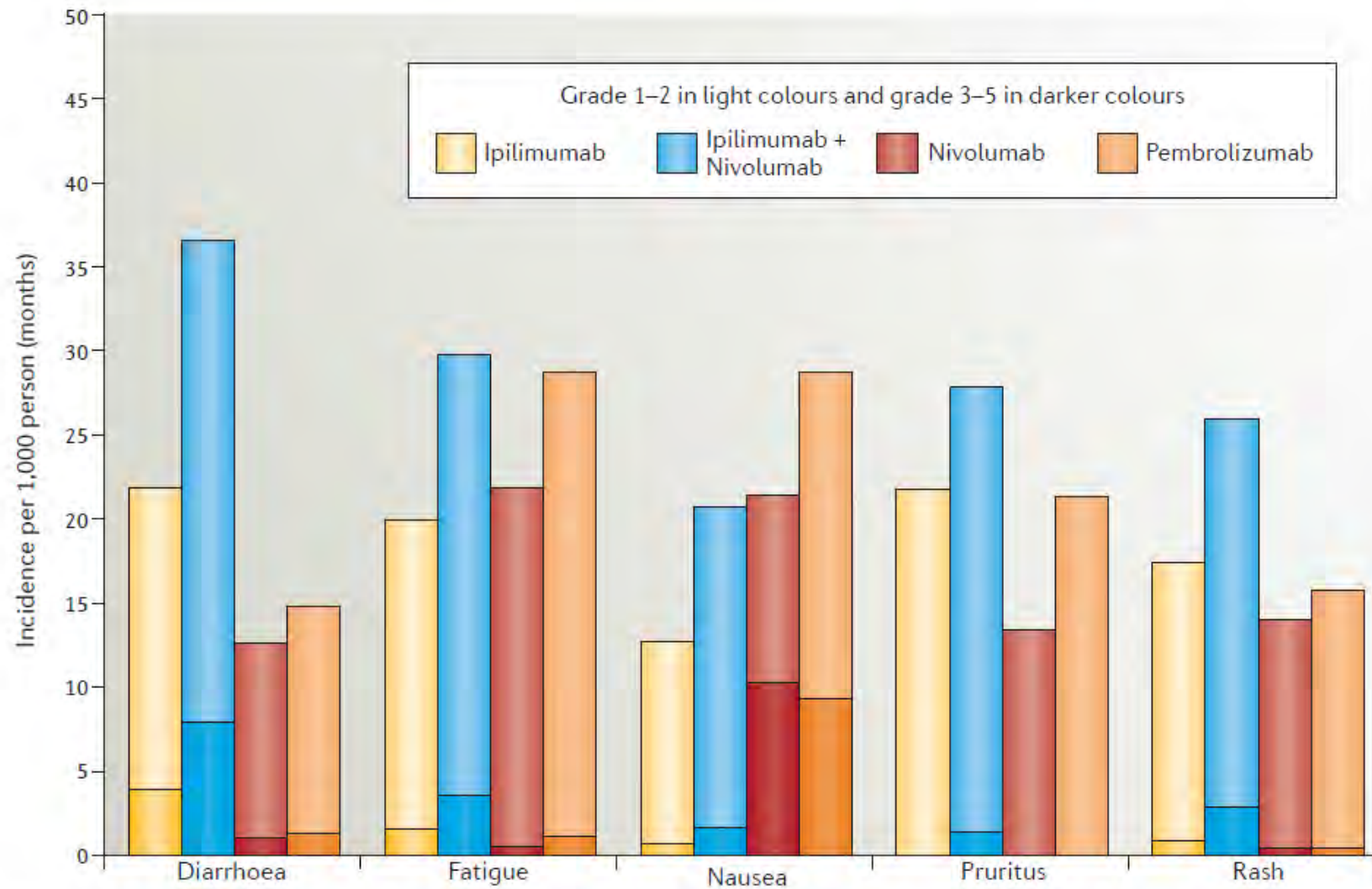


Figure 2 | **The most common adverse events in patients treated with ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, or ipilimumab plus nivolumab.** Incidence per 1,000 person-months. These incidences include data from the following

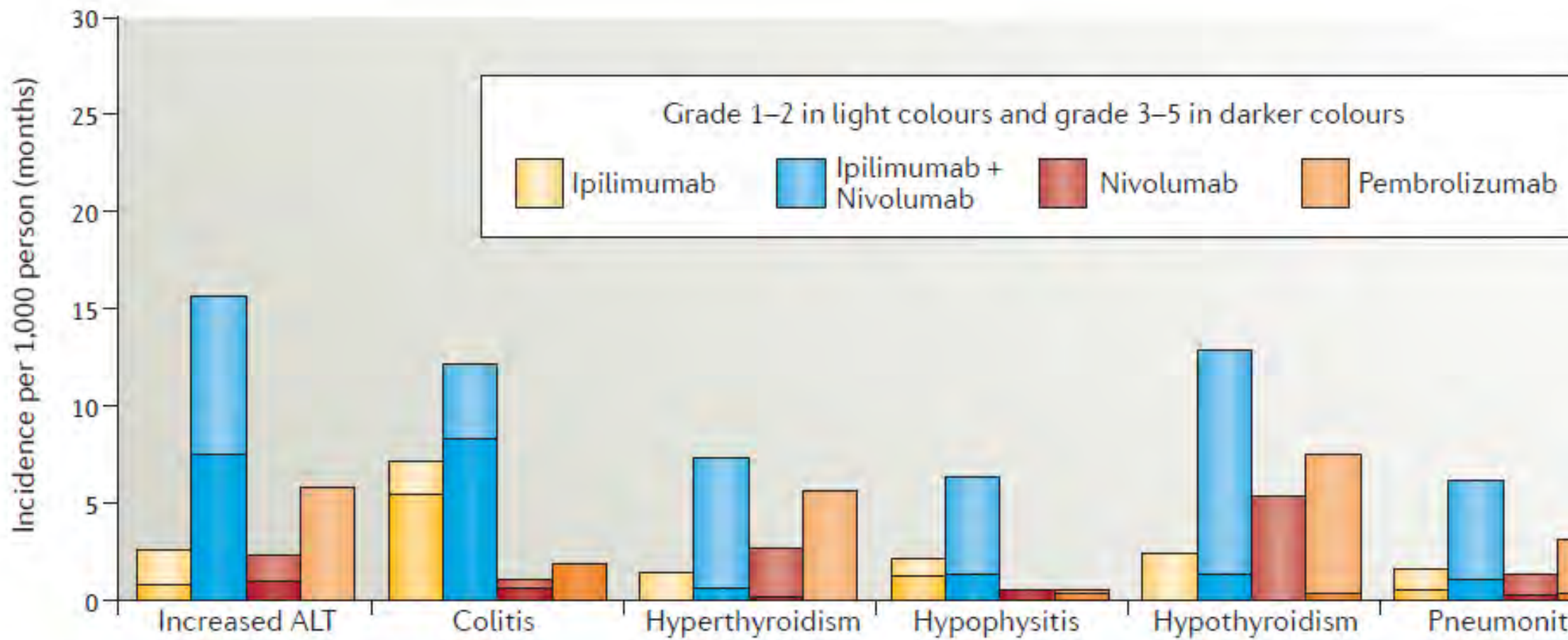
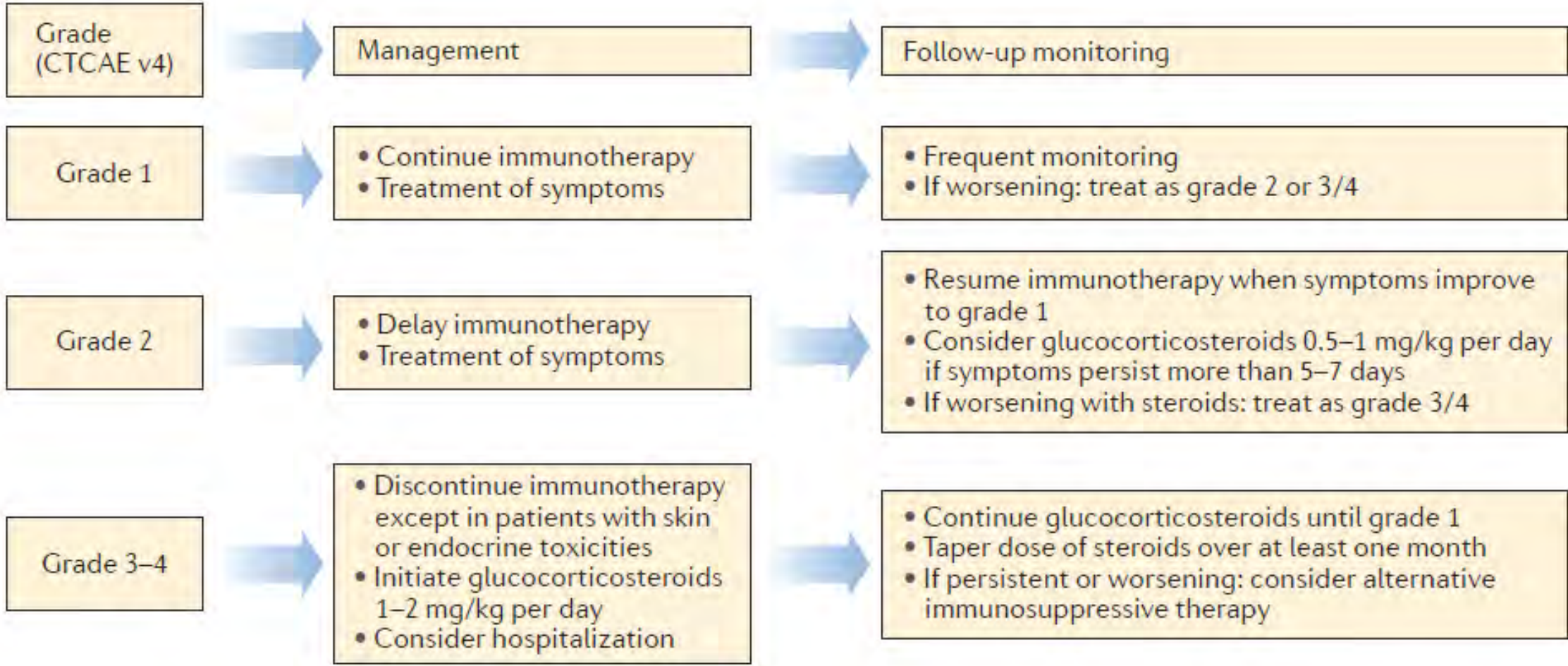


Figure 3 | **Adverse events of special interest noted with immune-checkpoint inhibitors.** These adverse events



Grade (CTCAE v4)

Management

Follow-up monitoring

Grade 1

POURSUIVRE

- Frequent monitoring
- If worsening: treat as grade 2 or 3/4

Grade 2

DIFFERER

- Resume immunotherapy when symptoms improve to grade 1
- Consider glucocorticosteroids 0.5–1 mg/kg per day if symptoms persist more than 5–7 days
- If worsening with steroids: treat as grade 3/4

Grade 3–4

- Discontinue immunotherapy
- **STOPPER**
- Initiate glucocorticosteroids 1–2 mg/kg per day
- Consider hospitalization

- Continue glucocorticosteroids until grade 1
- Taper dose of steroids over at least one month
- If persistent or worsening: consider alternative immunosuppressive therapy

Anticorps anti CTLA-4 : Effets secondaires

⇒ de plus en plus de patients traités par immune checkpoint blockers en oncologie

⇒ Anti CTLA-4

⇒ Anti-PD1

⇒ Anti-PD-L1

⇒ **Associations anti-CTLA-4 et anti-PD1**

 Urgences = pneumopathies interstitielles

= colites inflammatoires

= éruption cutanées

Penser aux troubles endocriniens chez patients avec cancer stade avancé

Immune checkpoint blockers : Effets secondaires

Immune related adverse events (IRAE)

« Effets secondaires d'ordre immunitaire »

⇒ Manifestations cutanées +

⇒ Atteinte Colique +++

⇒ Hépatites ++

⇒ Pulmonaires

⇒ Atteinte Endocrinienne ++

⇒ Pancréatites

⇒ Atteintes Oculaires

⇒ Neurologiques

⇒ Fièvre

Robert et al. Med Sci Dec Oct 2011

Michot et al. Eur J Cancer 2016

Éliminer autre étiologie
Corticothérapie haute dose
Immunosuppresseur
+/- arrêt du traitement

Avancées Thérapeutiques Majeures

RESEARCH HIGHLIGHTS

Nature Reviews Clinical Oncology **12**, 1 (2015); published online 16 December 2014; doi:10.1038/nrclinonc.2014.219

SKIN CANCER

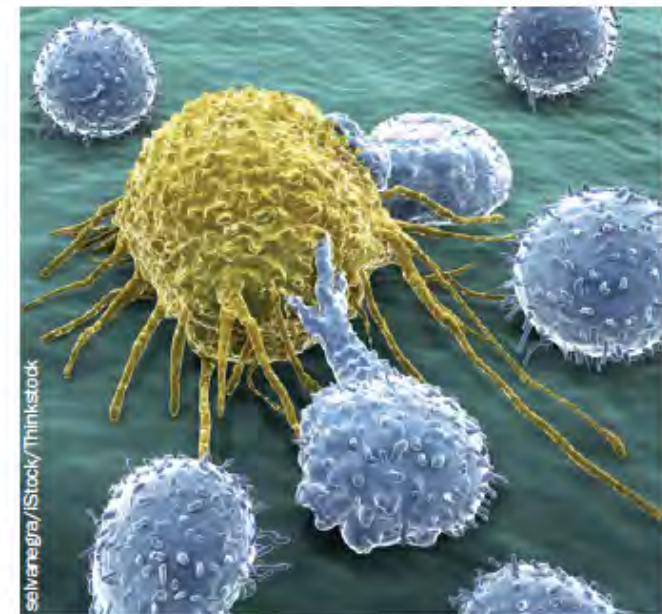
Golden age of melanoma therapy

We have reached a golden era in oncology with exciting rapid developments in immunotherapy and targeted therapies that are providing significant survival improvements. Two papers recently published in the *New England Journal of Medicine* exemplify progress in the oncology field, and highlight new standards of treatment only a couple of years after other first-line therapies were approved in this setting, illustrating the speed at which these therapies have galvanized our treatment armamentarium.

The global incidence of melanoma

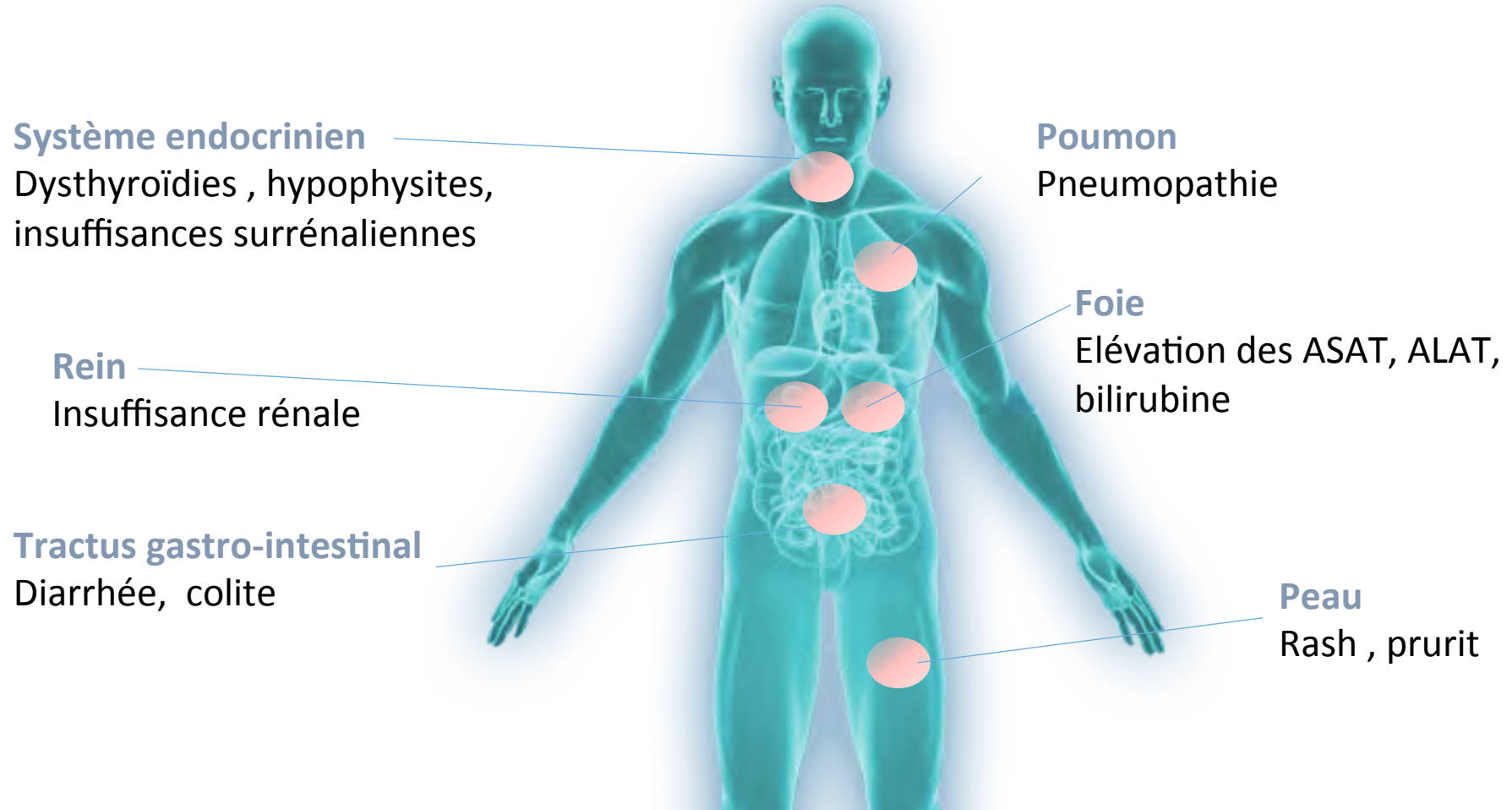
patients treated with dacarbazine. Median progression-free survival (PFS) was 5.1 months for patients in the nivolumab arm and 2.2 months for patients in the dacarbazine arm. Objective response rates were also substantially greater for nivolumab compared with dacarbazine (40.0% versus 13.9%). These results translate to a 58% decreased risk of death or disease progression with nivolumab compared with dacarbazine.

Acquired resistance to BRAF inhibitors often develops owing to paradoxical activation of the MAPK compensatory pathway, and patients can also develop



secondary skin tumours. The clinical

Principaux organes touchés par les effets indésirables des immune-checkpoint blockers



Remerciements

Tous les patients

Toute l'équipe d'onco-dermatologie du CHU de Grenoble

