



Immunothérapie – Comment reconnaître les effets secondaires et les traiter

Madame Katelyne Martin,
pharmacienne

Docteure Marie-Pierre Bernard,
hémato-oncologue

Conflits d'intérêts

- Katelyne Martin
 - Aucun

- Marie-Pierre Bernard
 - Compagnie pharmaceutique: Janssen
 - Honoraires pour une conférence sur les «checkpoint inhibitors»

Objectifs

- Reconnaître les effets secondaires de l'immunothérapie
- Savoir prendre en charge ces effets indésirables

Plan

- Introduction
- Connaître le spectre des toxicités immunologiques
- Effets secondaires plus fréquents
- Autres effets secondaires rares
- Conclusion

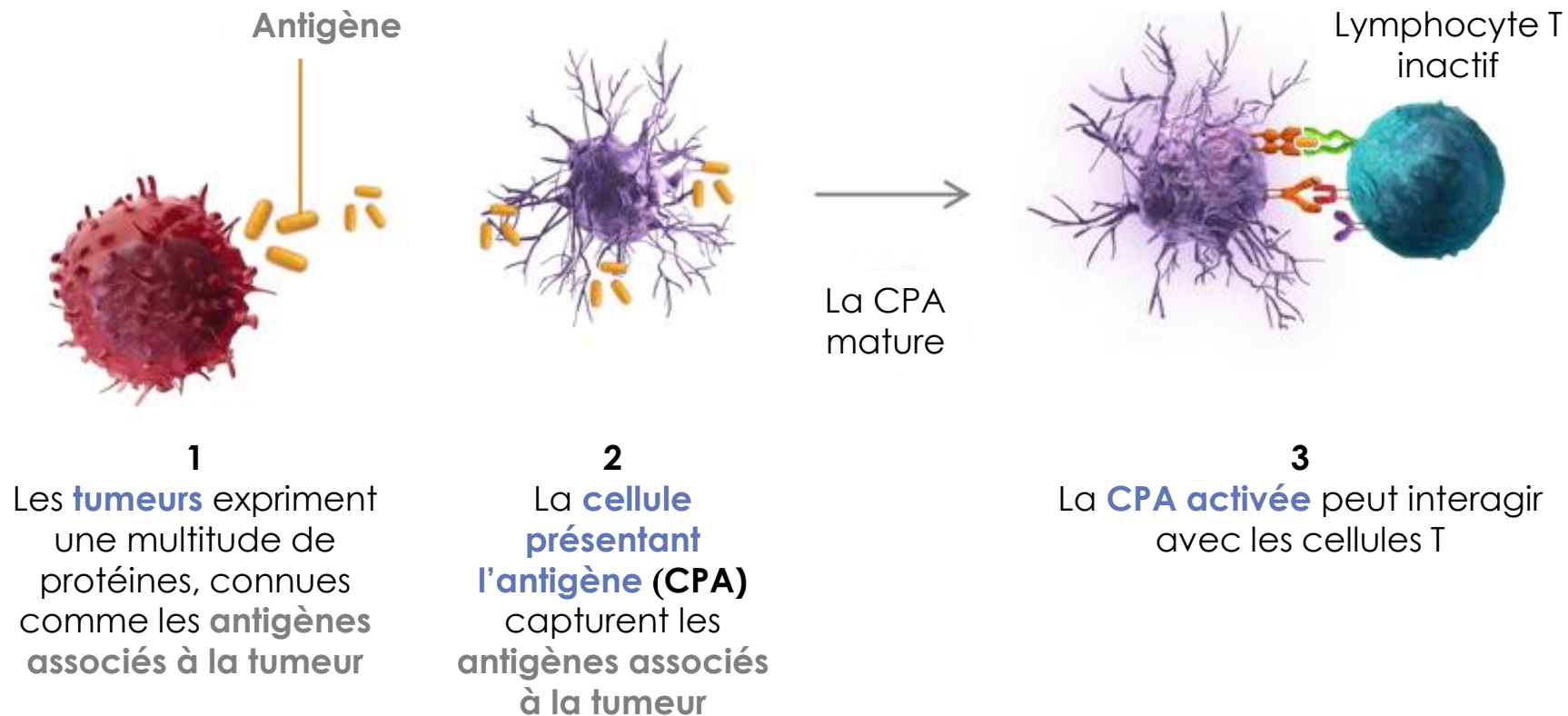
Introduction

Trois classes actuellement

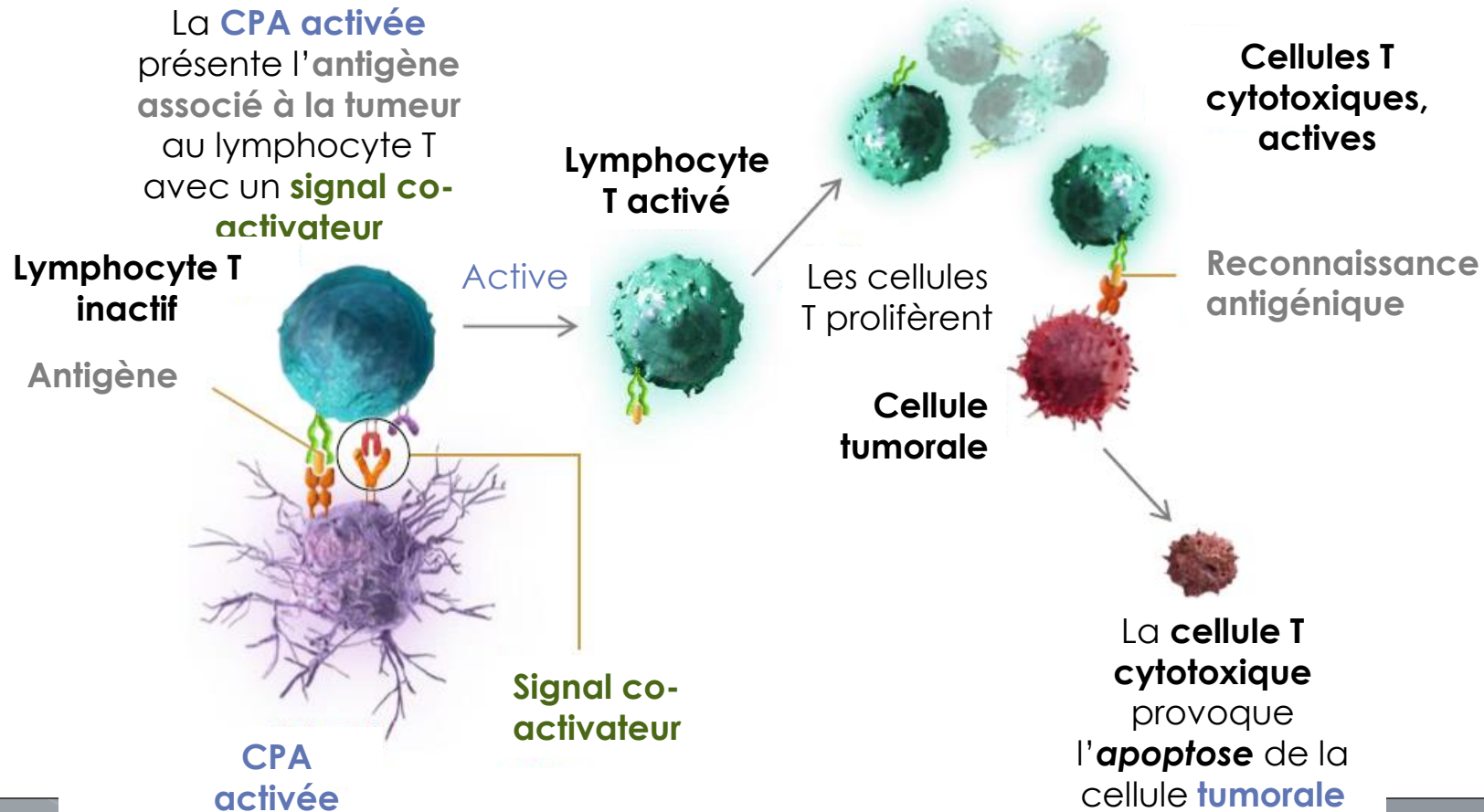
- Anti-CTLA4: ipilimumab (Yervoy®) → 2011
- Anti-PD1: pembrolizumab (Keytruda®)
nivolumab (Opdivo®) → 2014
- Anti-PDL1: atézolizumab (Tecentriq®) → 2017

Activation de la cellule T: les antigènes associés à la tumeur

Les **antigènes associés à la tumeur** peuvent déclencher une réponse immunitaire cellulaire particulière à la tumeur:

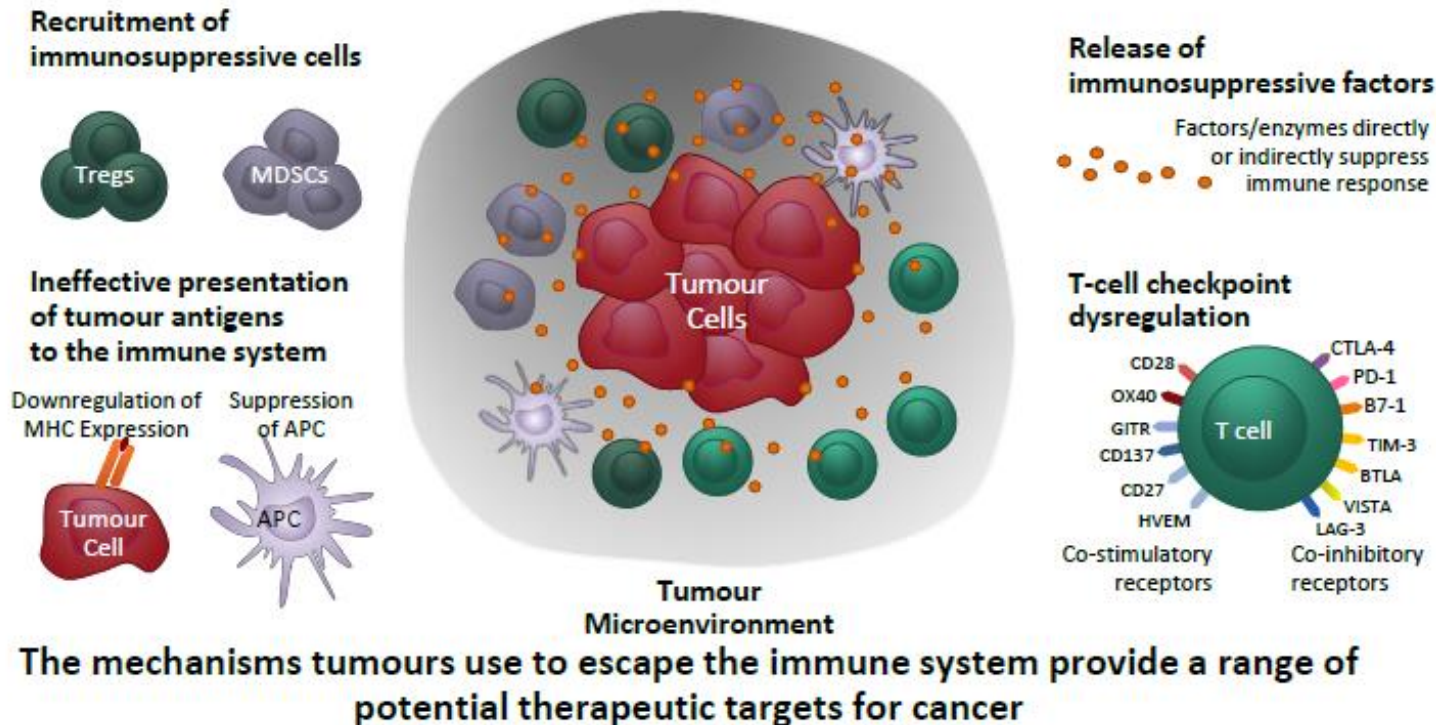


Activation de la cellule T: les cellules T cytotoxiques

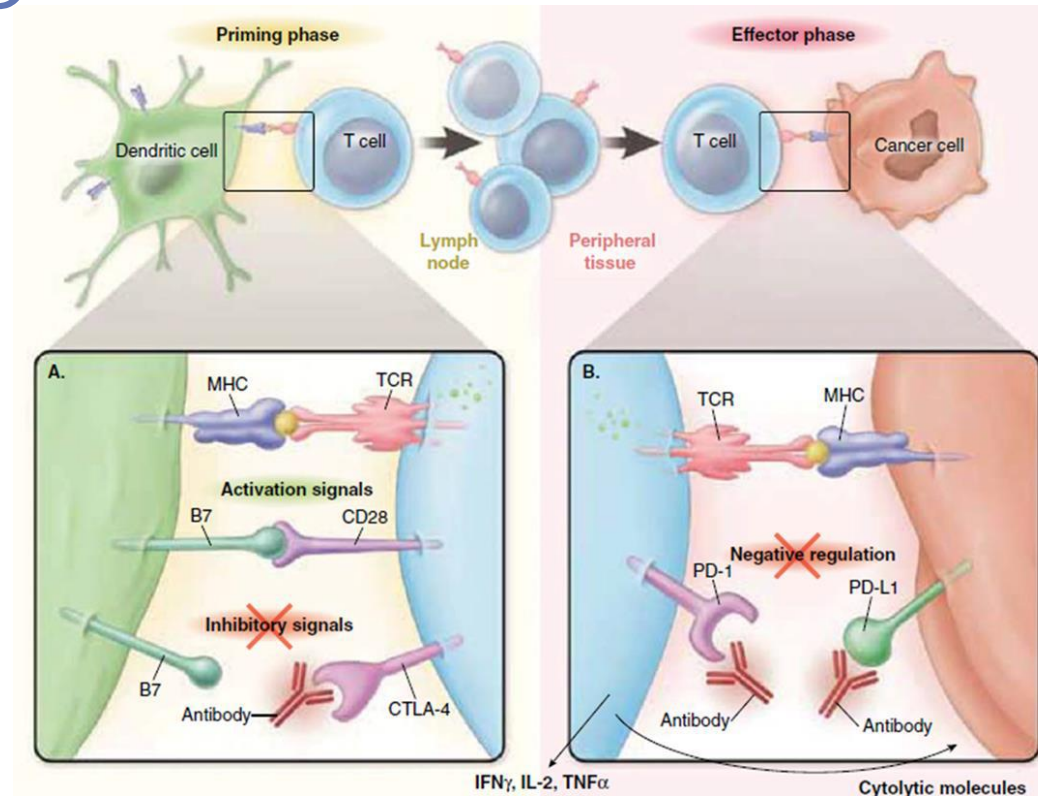


Évasion immunitaire du cancer

Plusieurs tumeurs échappent à la réaction immunitaire en créant un microenvironnement immunosuppresseur qui empêche une réponse antitumorale efficace



CTLA4 et PD1: phases d'amorçage et effectrice



CD: classes d'antigènes de différenciation; CTLA-4: antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique; DC: cellule dendritique; MHC: complexe majeur d'histocompatibilité; PD-1: *programmed cell death 1*; PD-L: ligand de mort cellulaire programmée; TCR: récepteur des lymphocytes T

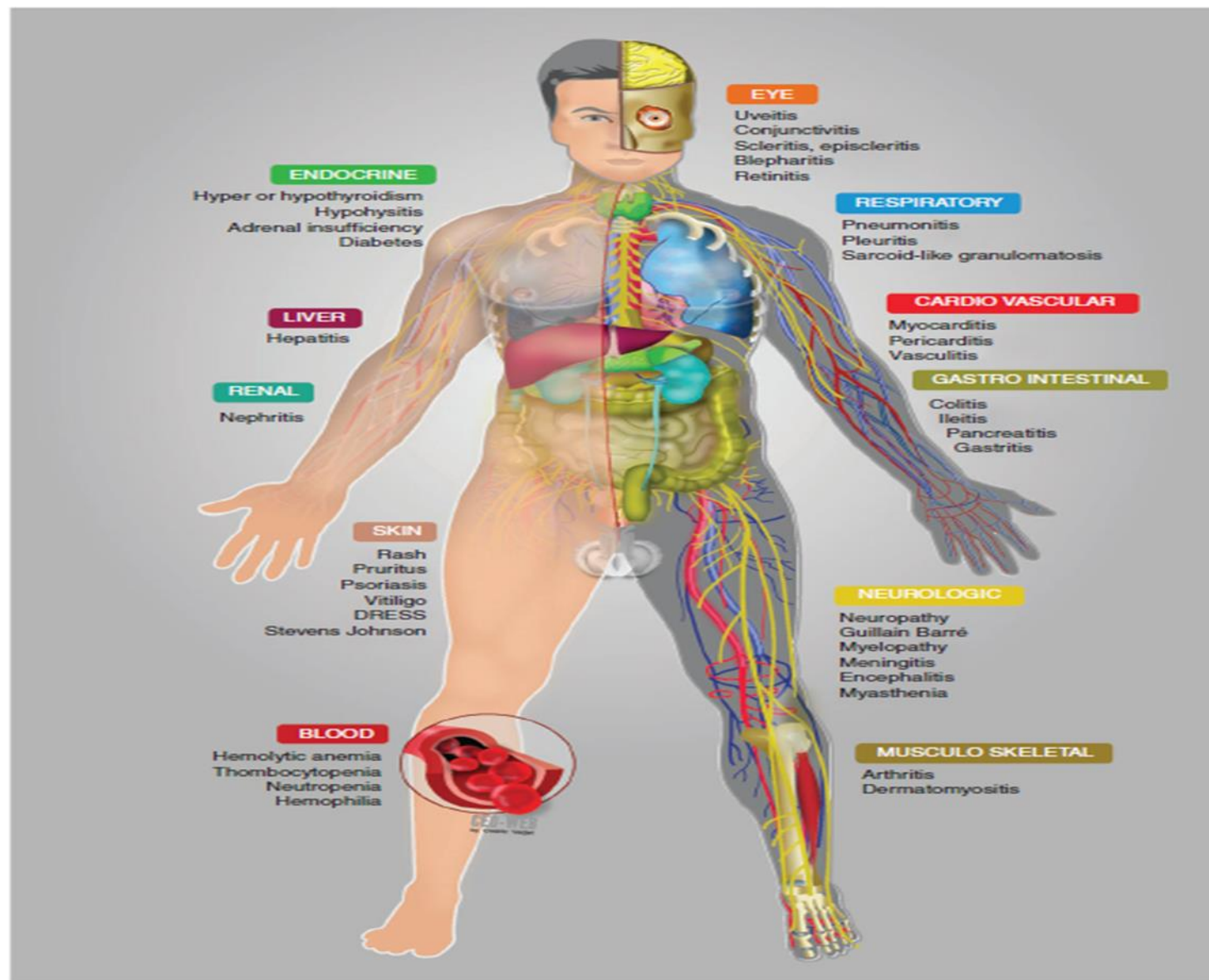
Indications de l'immunothérapie

- Mélanome métastatique ou en traitement adjuvant
- Cancer du poumon
- Carcinome rénal
- Lymphome de Hodgkin
- Cancer urothélial
- Cancer du colon avec déficience en réparation non appariée
- Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- ...

Deux types d'effets secondaires

- Liés à la perfusion: ↓ TA
Rougeur
Frissons
- Liés à des effets immuns

Connaître le spectre des toxicités immunologiques



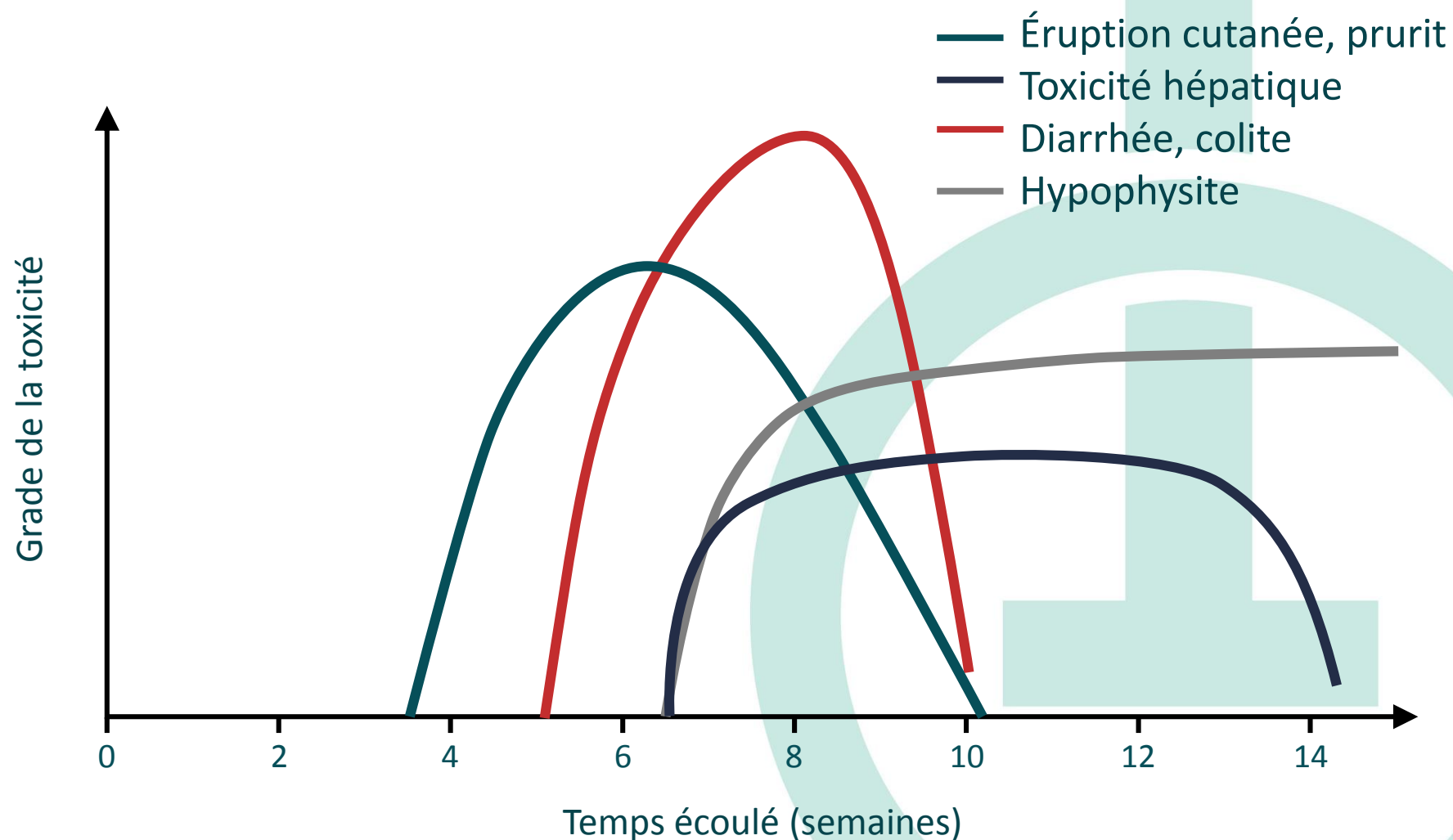
Effets secondaires de l'immunothérapie

- Tous les organes peuvent être atteints
 - Plus fréquents:
 - Peau, colon, système endocrinien, foie et poumon
 - Moins fréquents mais sérieux et même fatals:
 - Désordres neurologiques
 - Myocardite

Ipilimumab (Yervoy®)

- Incidence d'E/S: 60-85 % des pts (3 mg/kg)
 - 10-27 %: grades 3 et 4
 - Toxicité cutanée: première à se développer
 - Début variable mais souvent premières 8 à 12 semaines
 - Toxicité est «dose dépendante»

Cinétique des EI : l'exemple de l'ipilimumab

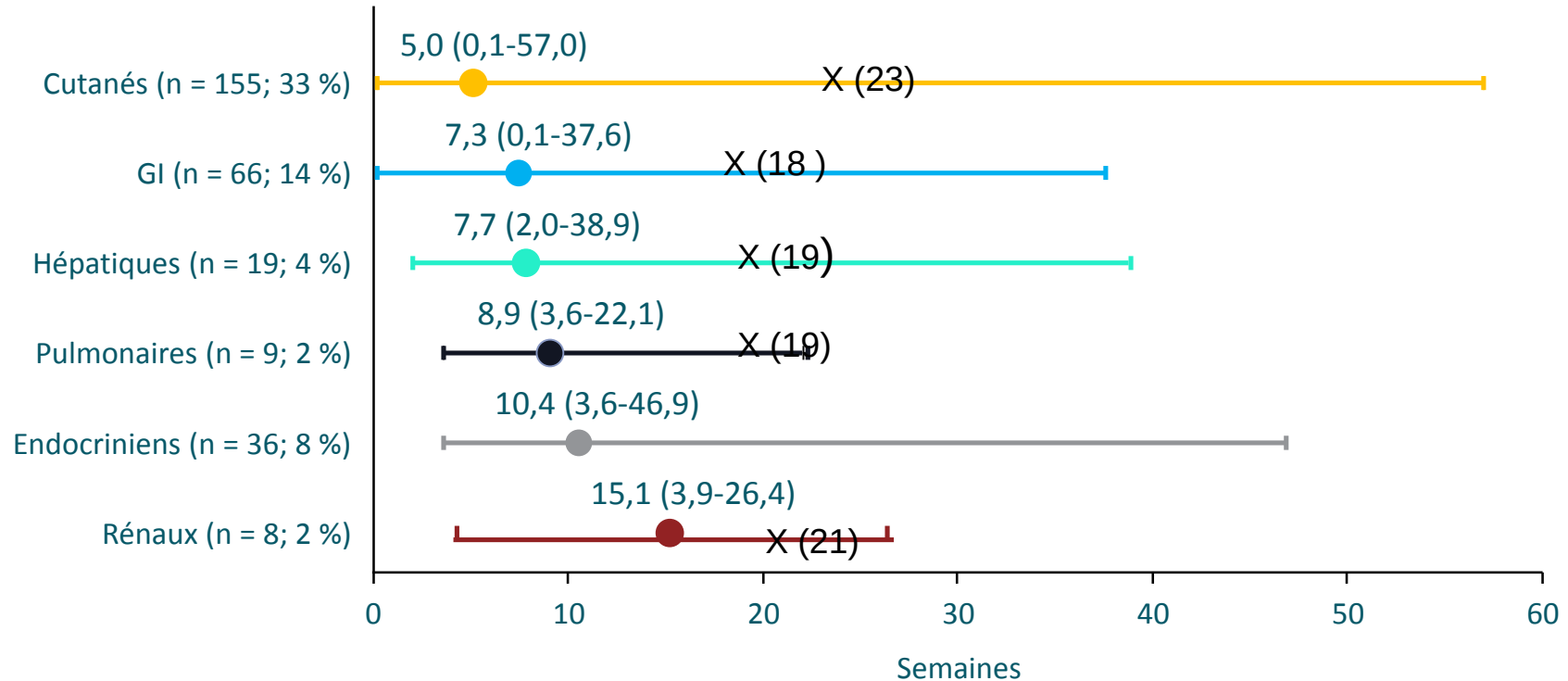


Anti-PD1/PDL1: nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab

- E/S le plus rapporté: fatigue (anti-PD1: 16-37 %)
(anti-PDL1: 12-24 %)
- E/S immuns
 - Nivolumab: 74-85 % (M), 58-70 % (P)
(Grade 3-4 mélanome: 12-20 %)
(Grade 3-4 néo poumon: 7-10 %)
 - Pembrolizumab : variables selon les études et les doses
utilisées: 63-66 % (P)
(Grades 3-4: 13-16 %)

Cinétique des EI : l'exemple du nivolumab (et pembrolizumab)

Temps avant l'apparition d'un EI immunologique
(tous grades confondus; n = 474)

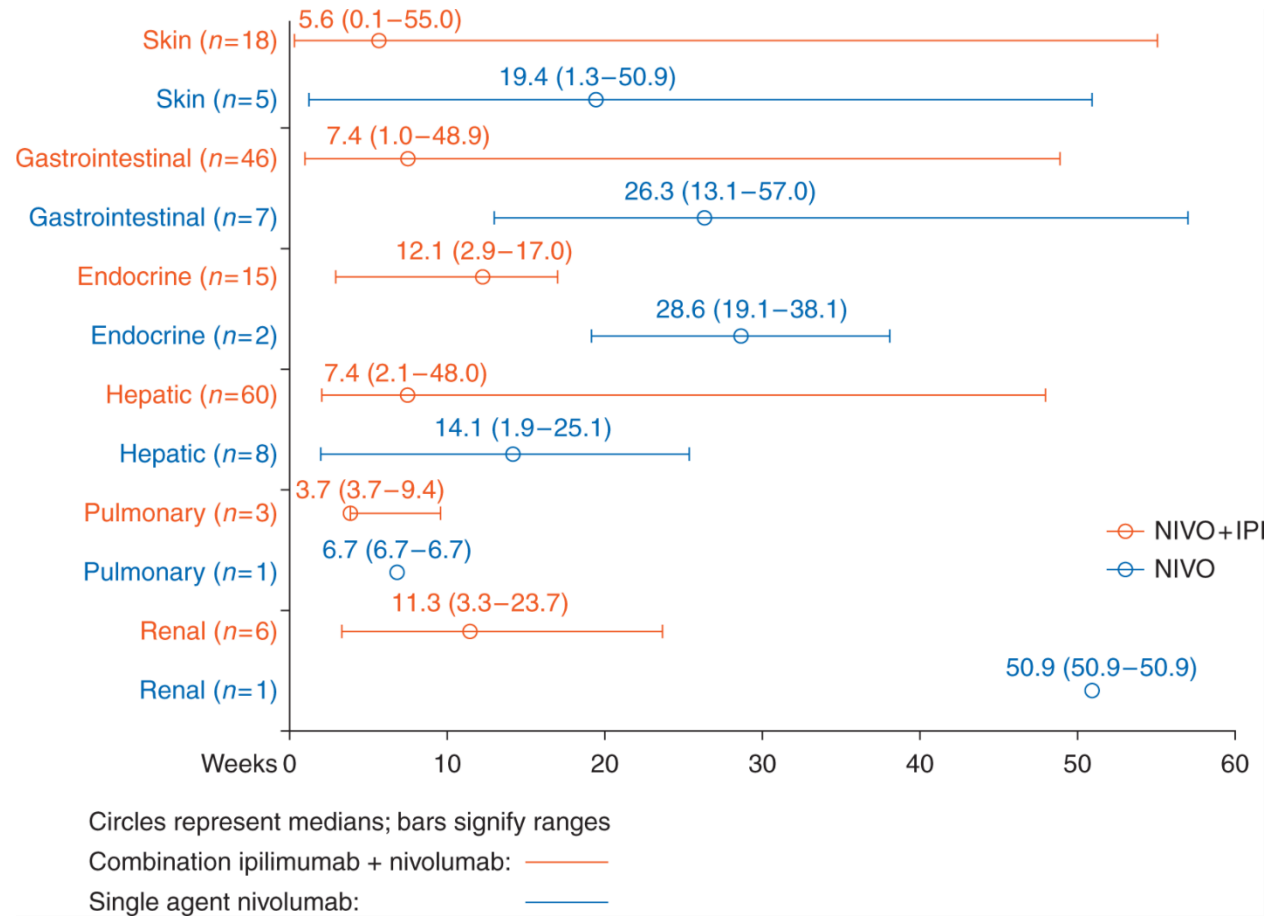


Les cercles représentent les médianes, et les barres désignent les valeurs minimales et maximales. Les cinétiques des EI présentées sur la diapositive ont été établies chez des patients atteints d'un mélanome; il est possible que les cinétiques diffèrent chez les patients atteints d'un autre type de tumeur.

Weber JS, et al. Présentation donnée à la réunion annuelle de 2015 de l'ASCO.

Combinaison actuelle d'anti-PD1 et d'anti-CTLA4

- E/S: 95 % des patients
(Grades 3-4: 55 %)
 - Début de toxicité plus rapide
 - Toxicités plus sévères
 - Incidence plus fréquente
 - Temps d'apparition plus long



Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225

Ann Oncol | © The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

Généralités

- La majorité des E/S surviennent dans les **premières semaines à 3 mois** suite au début de traitement
- Cependant, E/S rapportés jusqu'à **1 an après la fin des traitements**



Effets secondaires plus fréquents

Toxicité cutanée

- Toxicité la plus fréquente

- 45% avec l'ipilimumab

- 35% avec le nivolumab et le pembrolizumab

- Apparition rapide (premières semaines)

- E/S sévères: rares et nécessitent rarement arrêt du Tx

- Plus fréquents: rash, prurit et vitiligo (mélanome)

Toxicité cutanée (suite)

- Rarement:
 - Pelade, stomatites, xérose et photosensibilité
- Diagnostic différentiel à faire:
 - R/O: Infection
 - DRESS
 - Syndrome de Sweet...

Toxicité cutanée: prise en charge

- **Grade 1 :**

- **Continuer le Tx**

- Crème hydratante et/ou corticostéroïde topique de faible puissance

- Antihistaminique

- **Grade 2:**

- **Continuer le Tx (surveillance q 1 sem.)**

- Tx idem à celui du grade 1 sauf corticostéroïde topique + puissant

Toxicité cutanée: prise en charge (suite)

- **Grade 3:**

- **Interruption du Tx ad grade 1**

- Tx idem aux grades 1 et 2 mais corticostéroïde topique puissant ou *per os* si léger à modéré (prednisone 0,5 à 1 mg/kg)
 - Corticostéroïde iv à considérer si Sx sévères (0,5 à 1 mg/kg de méthylprednisolone)

Toxicité cutanée: prise en charge (suite)

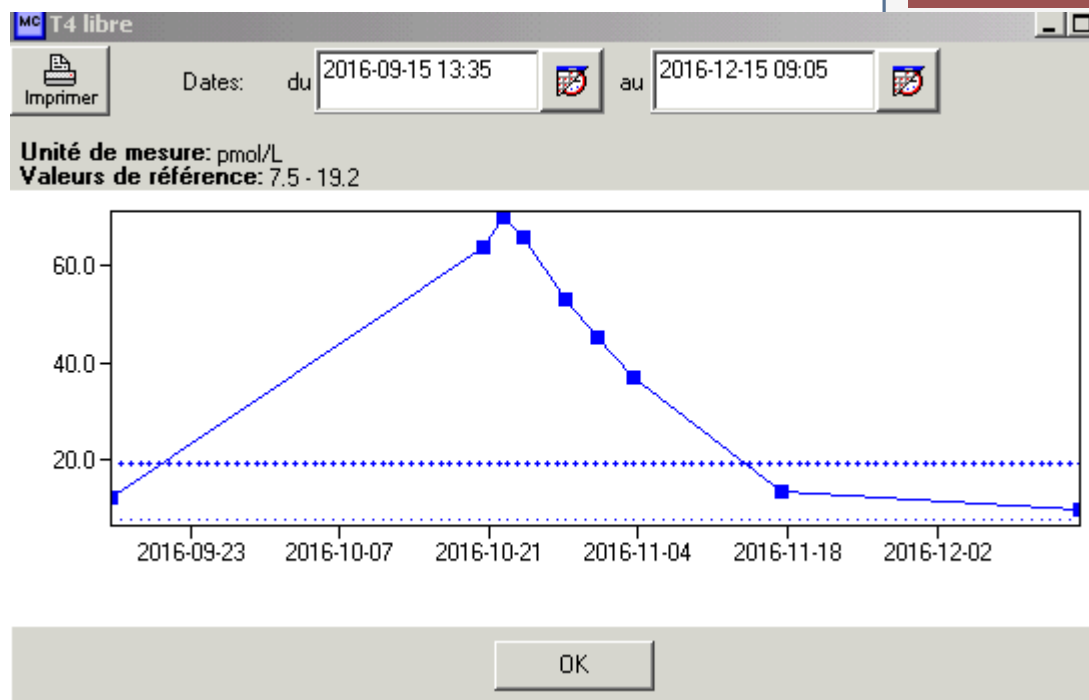
- **Grade 4 (rare):**
 - **Interruption du Tx et hospitalisation**
 - Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg

Cas de Rimouski #1

- Patiente de 57 ans avec adénocarcinome pulmonaire, EGFR et ALK non mutés, métastatique (os) sous nivolumab et ipilimumab dans un protocole de recherche
- 22 septembre 2016: ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg

Cas de Rimouski #1 (suite)

- 6 octobre 2016: nivolumab 3 mg/kg
- 20 octobre 2016: rapporte asthénie (statut de performance ECOG à 2), fièvre, troubles visuels avec impression de halo, palpitations et dyspnée peu améliorée suite à l'introduction de daltérapine pour une embolie pulmonaire



22 septembre

Ipilimumab

1 mg/kg +

nivolumab

3 mg/kg

6 octobre

Nivolumab

3 mg/kg

20 octobre

TSH: < 0,03 mU/L

T4: 64 pmol/L

Cortisol: N

2016-10-20	2016-09-22	2016-09-15
11:00	10:40	13:35
6103344695	6093328215	6093324036
i CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski
	2.560	1.510
< 0,03 mU/L		
ATTENTION: Nouvelle	ATTENTION: Nouvelle	ATTENTION: Nouvelle
64.0*		12.1

Désordre thyroïdien

- Hypothyroïdie (+ fréquente) et hyperthyroïdie rapportées
 - Incidence: 5 à 10%
- Plus fréquent avec les anti-PD1/PDL1 ou la combinaison (20%)
- Rarement > grade 2

Désordre thyroïdien: prise en charge

- **Même si hypothyroïdie subclinique:** Tx avec lévothyroxine si fatigue ou Sx d'hypothyroïdie
- **Si hyperthyroïdie:** β -bloqueur; rarement, besoin de stéroïdes ou méthimazole
- Thérapie de remplacement habituellement de longue durée

Retour sur le cas #1

- Hospitalisation
 - Consultation en endocrinologie
 - 22 octobre 2016: Ac. antirécepteur TSH: $< 0,30$ U/L (0-1,75)
 - 28 octobre 2016: scintigraphie thyroïdienne: effondrement de la captation à l'iode-131 à 24 h suggérant une thyroïdite

Retour sur le cas # 1 (suite)

- Dx: thyroïdite auto-immune due à l'ipilimumab et/ou au nivolumab
- Tx:
 - Suspension de l'ipilimumab + nivolumab
 - Prednisone 125 mg po die + propranolol
- Nette amélioration des Sx

au 2017-10-09		Date:	2016-12-15	2016-11-17	2016-11-03	2016-10-31	2016-10-28	2016-10-24	2016-10-22
		Heure:	09:05	08:35	13:55	05:50	06:00	05:55	06:00
		Requête:	6123375831	6113360555	6113352691	6103350549	6103349340	6103346805	6103345780
Val. références	Unité mes.	Exécutant:	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski	CRSSS de Rimouski
0.380 - 5.330	mU/L	TSH	15.850*	0.070*					
		TSH			< 0,03 mU/L	< 0,03 mU/L	< 0,03 mU/L	< 0,03 mU/L	
7.5 - 19.2	pmol/L	T4 libre	9.7	13.3	37.0*	45.1*	52.9*	65.9*	70.1*
		T3 libre				Analyse non disponib			
1.3 - 2.8	nmol/L	T3	1.6	0.9*	1.4	1.9	2.6	3.5*	

Retour sur le cas #1 (suite)

- Sevrage de la prednisone et du propranolol
- Excellente évolution de la thyroïdite puis hypothyroïdie subclinique
- Finalement, pas de reprise de l'immunothérapie vu progression du cancer → chimiothérapie débutée

Hypophysite

- Rare chez les patients avec anti-PD1/PDL1
- Surtout avec ipilimumab (1%) et combinaison (8%)
- Symptômes: céphalée et troubles visuels → éliminer métastases cérébrales
- À l'IRM: hypophyse enflée
- Souvent: ↓ TSH, ↓ ACTH, ↓ FSH/LH
- Hypothyroïdie et hypocortisolémie

Hypophysite: prise en charge

- Interruption de traitement si $\geq$ grade 2
- Thérapie de remplacement hormonale à long terme
- La thérapie anti-CTLA4 peut habituellement être continuée
- Sx neurologiques et céphalées: corticostéroïdes à haute dose

Diabète

- Incidence faible < 1 %
- Surtout avec les anti-PD1/PDL1 ou combinaison
- Peut être de type 1 ou type 2
- On ne sait pas si corticostéroïde à haute dose aide à épargner les cellules de Langerhans
- Lorsque diabète traité: redébuter anti-PD1/PDL1 ou anti-CTLA4

Hépatotoxicité

- Incidence
 - Monothérapie: 5 à 10 %
 - Grade 3: 1 à 2 %
 - Combinaison: 25 à 30 %
 - Grade 3: 15 %
- Biopsie quelques fois nécessaire (cas réfractaire)
- Surveillance: transaminases et bilirubine pré-Tx car peu de Sx cliniques
- Éliminer d'autres causes: R-OH, hépatites virales, Rx, etc.

Hépatotoxicité: prise en charge

- **Si grade 2:** suspendre Tx et dosage 2x/sem. (AST/ALT/bilirubine)
 - Si persiste > 1 à 2 semaines → corticothérapie (méthylprednisolone 1 mg/kg/j) et reprendre immunothérapie ensuite
 - Si pas d'amélioration → méthylprednisolone 2 mg/kg/j et cesser immunothérapie définitivement

Hépatotoxicité: prise en charge (suite)

- **Si grade 3 ou 4:** cesser immunothérapie et méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j
 - Si pas de réponse après 2 à 3 j: mycophénolate mofétil 1 000 mg BID

Hépatotoxicité: prise en charge (suite)

- Sous traitement, l'hépatite se résorbe en 4 à 6 semaines
- Autres traitements possibles...
 - ATG
 - Tacrolimus
- Jamais d'infliximab pour une hépatite

Toxicité gastro-intestinale – anti-CTLA4

- Incidence
 - Diarrhée: 27 à 54 %
 - Colite: 8 à 22 %
- Toxicité la plus fréquente
- Toxicité la plus sévère ($\geq$ grade 3)

Toxicité gastro-intestinale – anti-CTLA4 (suite)

- Perforation colique
 - 1 à 1,5 % en mélanome
 - 6,6 % en carcinome rénal
- 1,1 % de décès dû aux complications d'une entérocolite

Toxicité gastro-intestinale – anti-CTLA4 (suite)

- Dx: début de Sx après 1 à 10 perfusions
- Entérocolite peut arriver plusieurs mois post-fin de Tx
 - Symptômes: diarrhée (92 %), dlr abdominale, perte de poids, rectorragie, fièvre et vomissement
 - Symptômes extra-intestinaux associés possibles: arthralgie, hépatite, pancréatite, symptômes cutanés,...

Toxicité gastro-intestinale – anti-CTLA4 (suite)

- Ne pas oublier d'éliminer *C. difficile* ou autre bactérie entéropathogène
- Doit être confirmé par sigmoïdoscopie ou colonoscopie avec biopsie
- Touche surtout le rectum et le colon sigmoïde (2/3 des cas)

Toxicité gastro-intestinale: prise en charge – anti-CTLA4

- **Grades 1 et 2** : lopéramide, électrolytes, fluides
- **Grade 2 persistant et +**: prednisone 0,5 à 1 mg/kg ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg iv → à changer per os après 3 à 5 j puis sevrage sur 4 à 12 semaines (considérer prophylaxie avec TMP-SMX > 4 sem.)
- Si pas de réponse à la méthylprednisolone: infliximab 5 mg/kg x 1, répétable x 1 après 2 semaines prn

Toxicité gastro-intestinale: prise en charge – anti-CTLA4 (suite)

- 1/3 à 2/3 des patients ne répondront pas aux corticostéroïdes ou rechutent pendant le sevrage
- Autres traitements
 - Tacrolimus
 - Mycophénolate mofétil 500 à 1 000 mg BID

La reprise du traitement après une entérocolite est risquée (4 pts sur 6 ont rechutés)

Cas de Rimouski #2

- Patiente de 70 ans avec un carcinome pulmonaire non à petites cellules de stade IV, statut EGFR et ALK inconnu, sous nivolumab en 2^e ligne
- 19 octobre 2016: cycle 7
- 24 octobre au 1^{er} novembre 2016: diarrhée avec selles q 10-15 minutes (grade 3), perte de 4 kg
 - Diminution à diarrhée de grade 2 avec prise de lopéramide

Toxicité gastro-intestinale – anti-PD1

- Incidence
 - Grades 3 et 4: 1 à 2 %
- Début moyen des symptômes: 3 mois
- Symptômes: diarrhée, No/Vo, douleur abdominale
- 87,5 % des patients répondent aux corticostéroïdes

Retour sur le cas #2

- Suspicion de colite immunologique de grade 3 due au nivolumab
- Suspension du nivolumab, hydratation iv et début de prednisone 75 mg *per os* die
- 2 au 9 novembre 2016: aucune diarrhée
 - Début de sevrage rapide de la prednisone

Retour sur le cas #2 (suite)

- À l'arrêt de la prednisone, reprise de diarrhée mais contrôlée avec le lopéramide
- 16 novembre 2016: cycle 8 donné
 - Augmentation de la diarrhée, ce qui confirme le diagnostic présumé
 - Arrêt définitif du nivolumab, hydratation *per os* favorisée et reprise de Prednisone 75 mg *per os* die

Retour sur le cas #2 (suite)

- 30 novembre 2016: diarrhée cessée depuis le début de la prednisone
 - Sevrage débuté
- 4 janvier 2017: Fin de la prednisone
 - Reprise de la diarrhée et No/Vo
 - Consultation en gastro-entérologie demandée

Retour sur le cas #2 (suite)

- 10 février 2017: déshydratation
 - Hospitalisation et reprise des stéroïdes avec un sevrage lent
 - Gastroskopie et colonoscopie: biopsies compatibles avec une colite 2° à l'administration de nivolumab
 - Questran prescrit

Retour sur le cas #2 (suite)

- 24 février 2017: infliximab demandé par gastro-entérologue à la compagnie en charge d'administrer l'infliximab biosimilaire
- 17 mars 2017: infliximab finalement donné par l'hôpital
 - Selles se normalisent
 - Sevrage de la prednisone poursuivi

Retour sur le cas #2 (suite)

- 10 avril 2017: colonoscopie montre une rémission de la colite
- La patiente a développé plusieurs effets secondaires dus aux stéroïdes mais son cancer du poumon a très bien répondu au nivolumab

Toxicité gastro-intestinale – anti-PD1 + anti-CTLA4

- Début des symptômes plus précoce
- Incidence plus élevée que celle de l'ipilimumab seul
- Pancréatite et entérite du petit intestin rapportées

Pneumonite

- Surtout avec anti-PD1/PDL1 (1,5 à 2 x plus fréquentes qu'avec anti-CTLA4) ou en combinaison (x 3)
 - Symptômes pulmonaires fréquents: toux et dyspnée: 20-40 % des patients
 - Pneumonite: 2-4 % des pts avec 1-2 % de grade 3 ou plus
 - Pneumonites fatales: 0,2 %

Pneumonite (suite)

- 1 étude avec anti-PD1/PDL1 +/- anti-CTLA4
 - N = 915
 - Incidence: 3% (monothérapie), 10% (combinaison)
 - Dx: 9 jours à 19,2 mois (moyenne: 2,8 mois)
 - 72% de grade 1 ou 2
 - Apparaît plus tard, souvent qqs mois après le début du traitement

Pneumonite: prise en charge

- **Grades 1 et 2:** prednisone 1 mg/kg/j puis sevrer sur 4 à 6 semaines et reprise de l'immunothérapie lorsque prednisone $\leq$ à 10 mg
- **Grade 3 et + :** méthylprednisolone 2 à 4 mg/kg/j et arrêt permanent de l'immunothérapie
 - Si pas d'amélioration après 2 jours: ajout d'infliximab, mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide
 - Sevrage de corticostéroïdes sur 6 semaines et plus



Autres effets secondaires rares

Toxicité neurologique

- Incidence: 1 % mais....
 - 59 études (N: 9 208)
 - 3,8 %: anti-CTLA4
 - 6,1 %: anti-PD1
 - 12 %: combinaison
- Début des Sx: 6 à 13 semaines

Toxicité neurologique (suite)

- Plusieurs pathologies:
 - Polyneuropathie
 - Paralysie du nerf facial
 - Démyélinisation
 - Myasthénie grave

Toxicité neurologique (suite)

- Syndrome de Guillain-Barré
- Leucoencéphalopathie postérieure réversible
- Myélite transverse
- Encéphalite
- Méningite aseptique...

Toxicité neurologique: prise en charge

- Sauf si grade 1: suspendre immunothérapie ad diagnostic
- Sx modérés: prednisone 0,5 à 1 mg/kg
- Toxicité neurologique significative: 1 à 2 mg/kg de prednisone ou l'équivalent iv

Cardiotoxicité

- Incidence < 1 %
 - Combinaison : 0,27 %
 - Nivolumab: 0,06 %
- Plusieurs pathologies: myocardite, péricardite, arythmie, cardiomyopathie, dysfonction ventriculaire
 - Traitement: haute dose de stéroïdes, infliximab, mycophénolate mofétil, ATG si pas de réponse aux stéroïdes

Toxicité rhumatologique

- Myalgie/arthralgie: 2-12 % (anti-PD1 surtout)
- Autres Sx: vasculite, polymyosite, myosite, artérite temporale

Toxicité rhumatologique: prise en charge

- Traitement:

- Sx modérés:

- Tylenol/AINS
 - Prednisone 10 à 20 mg/j

- Sx sévères:

- Stéroïdes à haute dose
 - Bloqueur du TNF-alpha

Toxicité rénale

- Incidence < 1 %

Combinaison: 4,9 %; grades 3-4: 1,7 %

- Traitement:

- Arrêt de l'immunothérapie
- Méthylprednisolone 0,5 à 2 mg/kg

Toxicité oculaire

- Incidence < 1 %
- 2 types:
 - Inflammation oculaire/orbitale
 - Kératite ulcération
 - Uvéite
 - Sclérite...
 - Maladie rétinienne et choroïdienne
 - Néovascularisation choroïdienne
- Traitement: corticostéroïde topique ou systémique

Toxicité hématologique

- Rarement décrite
 - Anémie aplasique létale
 - Anémie hémolytique auto-immune
 - PTI
 - Anémie
- Traitement: ?
 - Corticothérapie et médicaments immunosuppresseurs

Conclusion

Points à retenir

- Demeurer vigilant avec les patients recevant ou ayant reçu de l'immunothérapie
 - Les effets secondaires sont très diversifiés et peuvent apparaître n'importe quand même après la fin des traitements
- Communiquez avec l'hémato-oncologue si considération de débuter un corticostéroïde chez un patient sous immunothérapie

Table 2. Summary of recommendations for immune-related toxicities**Immune-related skin toxicity**

- For grade 1–2 skin AEs, continue (at least 1 week) with ICPIs. Start topical emollients, antihistamines in the case of pruritus and/or topical (mild strength) corticosteroid creams. Reinitiate ICPI when $\leq$ grade 1.
- For grade 3 skin AEs, interrupt ICPI and start immediate treatment with topical emollients, antihistamines and high strength corticosteroid creams (II, B).
- For grade 4 skin AEs, discontinue ICPI (permanently), consider admitting patient and always consult dermatologist immediately. Start iv. corticosteroids (1–2 mg/kg (methyl)prednisone) and taper based on response of AE (II, B).

Immune-related endocrinopathies

- In symptomatic hyperthyroidism patients, usually grade 1 or 2, interrupt ICPI, start beta-blocker therapy (propranolol or atenolol/metoprolol). Restart ICPI when asymptomatic (IV–V, B).
- In the case of hypothyroidism, rarely $>$ grade 2, start HRT depending on the severity (50–100 μ g/day). Increase the dose until TSH is normal. In the case of inflammation of the thyroid gland, start prednisone orally 1 mg/kg. Taper based on recovery of clinical symptoms. Consider interruption of ICPI treatment when symptomatic (IV–V, B).
- In the case of hypophysitis (rarely $>$ grade 2), when headache, diplopia or other neurological symptoms are present, start (methyl)prednisone 1 mg/kg orally and taper over 2–4 weeks. Start HRT depending on the affected hormonal axis (levothyroxine, hydrocortisol, testosterone) (V, B).
- In patients with type 1 DM grade 3 to 4 (ketoacidotic (sub)coma), admit to hospital immediately and start treatment of newly onset type 1 DM (I, A). Role of corticosteroids in preventing complete loss of insulin producing cells is unknown and not recommended.

Immune-related hepatotoxicity

- For grade 2 hepatitis, withhold ICPI and monitor AST/ALT levels closely (1–2 times/week). When no improvement over 1 week, start (methyl)prednisone (0.5–1 mg/kg). Taper over several weeks under close monitoring of AST/ALT and bilirubin (IV–V, B).
- For grade 3 hepatitis, discontinue ICPI and immediately start with (methyl)prednisone 1–2 mg/kg. When no improvement in 2–3 days, add MMF (1000 mg 3 $\times$ daily). Taper immunosuppression over 4–6 weeks under close monitoring of AST/ALT and bilirubin (IV–V, B).
- For grade 4 hepatitis, permanently discontinue ICPI, admit patient to the hospital and initiate (methyl)prednisone 2 mg/kg i.v. Add MMF if no improvement is observed within 2–3 days. Consult hepatologist if no improvement under double immunosuppression. Other immunosuppressive drugs to consider are ATG and tacrolimus. Consult or refer patient to an experienced centre. Taper over 6 weeks under close monitoring of liver tests (IV–V, B).

Gastrointestinal hepatotoxicity

- In patients with non-severe diarrhoea (grade 1), ICPI can be continued. Treatment with antidiarrhoeal medication (e.g. loperamide) should be prescribed (IV–V, B).
- In grade 2 diarrhoea, ICPI should be interrupted and the patient should start with corticosteroids depending on the severity and other symptoms (either budesonide or oral corticosteroids 1 mg/kg). In the case of no improvement within 3–5 days, colonoscopy should be carried out and, in the case of colitis, infliximab 5 mg/kg should be administered (IV–V, B).
- In patients with severe diarrhoea (grade 3 to 4), permanently discontinue ICPI. Admit patient to the hospital and initiate (methyl)prednisone 2 mg/kg i.v. Add MMF if improvement is observed within 2–3 days. Consult a hepatologist if no improvement under double immunosuppression. Other immunosuppressive drugs to consider are ATG and tacrolimus. Consult or refer patient to an experienced centre. Taper over 6 weeks under close monitoring of liver tests (IV–V, B).

Immune-related pneumonitis

- In grade 1 and 2 pneumonitis, interrupt ICPI therapy, try to rule out infection and start with prednisone 1–2 mg/kg orally. Taper over 4–6 weeks (IV, V, B).
- In grade 3 and 4 pneumonitis, discontinue ICPI permanently, admit the patient to the hospital, even ICU if necessary and immediately start high-dose (methyl)prednisone 2–4 mg/kg i.v. Add infliximab, MMF or cyclophosphamide in the case of deterioration under steroids. Taper over a period of 4–6 weeks (IV, V, B).

Neurological toxicity

- In the case of mild neurological AEs, withhold ICPI and perform work-up (MRI scan, lumbar puncture) to define nature of neurotoxicity. In the case of deterioration or severe neurological symptoms, admit the patient and start (methyl)prednisone 1–2 mg/kg orally or i.v. In the case of Guillain-Barré or myasthenia-like symptoms, consider adding plasmapheresis or i.v. Ig (V, B).

Cardiac toxicity

- When a myocarditis is suspected, admit the patient and immediately start high-dose (methyl)prednisone (1–2 mg/kg). In the case of deterioration, consider adding another immunosuppressive drug (MMF or tacrolimus) (V, B).

Rheumatological toxicity

- For mild arthralgia, start NSAIDs, and in the case of no improvement, consider low dose steroids (10–20 mg prednisone). In the case of severe polyarthritis, refer patient to or consult a rheumatologist and start prednisone 1 mg/kg. Sometimes infliximab or another anti-TNF α drug is required for improvement of arthritis (V, B).

Renal toxicity

- In case of nephritis, rule out other causes of renal failure first. Interrupt or permanently discontinue ICPI depending on the severity of the renal insufficiency. Stop other nephrotoxic drugs. Start (methyl)prednisone 1–2 mg/kg. Consider renal biopsy to confirm diagnosis (V, B).

AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ATG, anti-thymocyte globulin; DM, diabetes mellitus; HRT, hormone replacement therapy; ICPI, immune checkpoint inhibitor; ICU, intensive care unit; Ig, immunoglobulin; i.v., intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TNF α , tumour necrosis factor alpha; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Side Effect	Yes/No
Digestive System	
Are you experiencing any diarrhea or an increase in bowel movements?	
Are you experiencing any nausea or vomiting?	
Do you have abdominal pain or tenderness?	
Have your stools changed in color? (eg, bloody, with mucus, dark and tarry)	
Skin	
Are you experiencing any redness, pain, or swelling at the infusion site?	
Is your skin dry or itchy?	
Do you have a new or worsening rash?	
Is your skin peeling?	
Do you have painful blisters on your body or inside your mouth?	
Lungs	
Are you experiencing shortness of breath or chest pain?	
Do you have a new or worsening cough?	
Liver	
Have you noticed yellowing of the skin or eyes?	
Have you noticed right-sided abdominal pain?	
Do you bleed or bruise more easily?	
Kidneys	
Have you experienced a decrease in urine production or change in the color of your urine?	
Are your ankles swollen?	
Hormone Changes	
Are you feeling hungrier or thirstier than usual?	
Have you experienced significant weight change?	
Are you feeling more tired than usual?	
Are you feeling colder or warmer than usual?	
Have you noticed any unusual headaches, dizziness or fainting?	
Have you noticed any hair loss?	
Are you constipated?	
Is your voice deeper?	
Have you or your family members/caregivers noticed any changes in your mood or behavior?	

Dans notre région?

- Environ...
 - 43 patients sous protocole de recherche
 - 22 patients en compassion
 - Ipilimumab en mélanome: 3
 - Pembrolizumab en mélanome: 2
 - Nivolumab: 10 patients à Rimouski

Total: 80 patients

Références

- Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559–574.
- Haanen J, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4): iv119–iv142.
- www.nccn.org