



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Phénomènes auto-immuns des nouvelles immunothérapies

Dr. Bogdan Dragos GRIGORIU

Conflits d'intérêt

- ◆ Nil



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Un peu d'histoire

Rejection by syngeneic mice of cell variants obtained by mutagenesis of a malignant teratocarcinoma cell line

(tumor immunology)

THIERRY BOON AND ODILE KELLERMANN

Cellular Genetics Unit*, International Institute of Cellular and Molecular Pathology, avenue Hippocrate, 74, B-1200 Bruxelles, Belgium; and Laboratoire de Génétique Cellulaire, de l'Institut Pasteur et du Collège de France, 25, rue du Dr. Roux, 75 015 Paris, France

- ◆ Première démonstration que le système immunitaire non seulement répond contre une tumeur mais peut éliminer totalement les cellules tumorales :
 - ◆ Le traitement des cellules de tératome par un mutagène génère des clones non tumorigènes dans la souris normale mais tumorigène chez les souris irradiées.
 - ◆ Le transfert des lymphocytes d'une souris ayant rejeté une tumeur vers une souris irradiée la protège contre la formation des tumeurs

Possibilités intervention

- ◆ Les Cytokines
- ◆ Stimuler la réponse T avec les vaccins (peptidiques)
 - ◆ Des centaines de patients traités, rares réponses parfois spectaculaires
 - ◆ Mauvaise compréhension de l'immunisation/réponse engendré
 - ◆ Effets secondaires rares (2-3% max 4%)
 - ◆ Peu de toxicités importantes
 - ◆ Mélanome => vitiligo => associé à une meilleure réponse
- ◆ “Eduquer”/priming/modifier les cellules T in vitro
 - ◆ Sipoleucel T (ICAM1/CD54 + avec PAP/GM CSF)
 - ◆ Fièvre frissons. Grade 4 <4%
 - ◆ CAR-T cells: Réponses avec affinité élevé - sur cibles peu exprimés
 - ◆ Antigènes avec expression restreinte ou néo antigènes
 - ◆ Toxicités "on-target" , "off-tumor" parfois très sévères
 - ◆ Cytokine release syndrome

Cytokines => Stimuler la réponse (Cellules T)

- ◆ IFN- α
 - ◆ Prometteur mais efficacité encore limitée (mélanome !)
 - ◆ Toxicité "Off-target" !!, hépatique, thrombocytopénie, Maladies auto-immunes (pronostic favorable !) dysthyroïdie, sarcoïdose, vitiligo, etc. Attention aux porteurs de maladies auto-immunes ..
 - ◆ Toxicité Neuropsychiatrique
- ◆ IL-2 (à nouveau mélanome)
 - ◆ Capillary leak syndrome (immédiat) => 2 à 4% mort toxiques !!!
 - ◆ Altération fonction neutrophiles
- ◆ TNF- α
 - ◆ Fièvre, syndrome pseudo-grippal, maladie Crohn, uvéite, vasculites vitiligo
- ◆ IL-12
 - ◆ hépatotoxicité, fièvre





INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Et Enfin

Enlever les effets "freins" liés au contrôle de la réponse immune ("Checkpoints inhibitors")

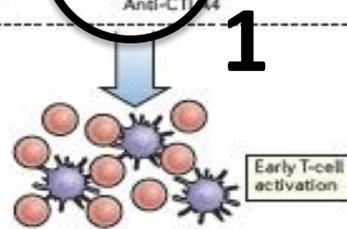
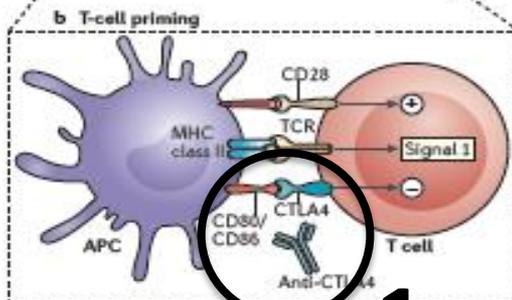
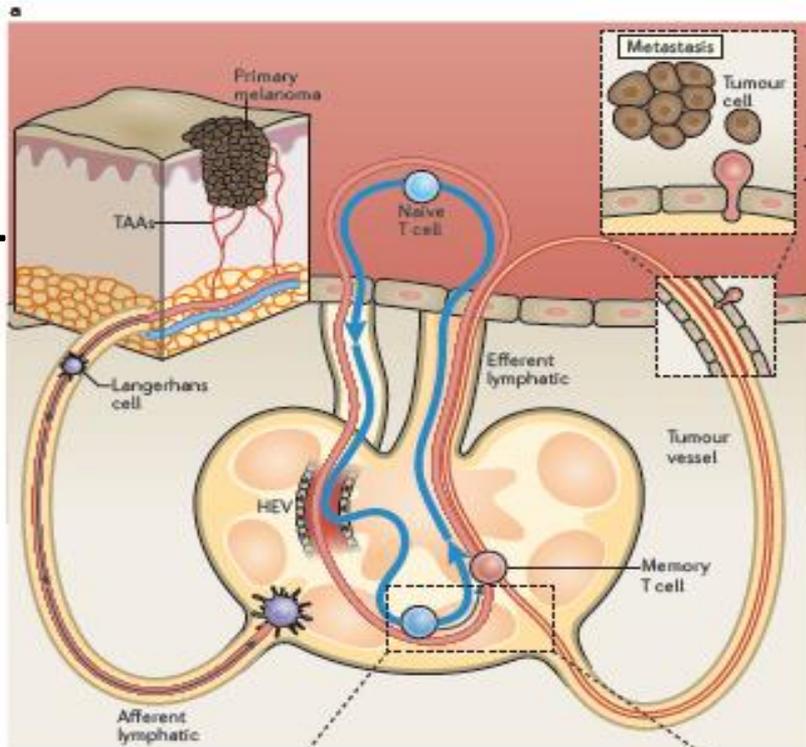


INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

D'abord une vue mécanistique

CTLA-4

PD1/PDL1

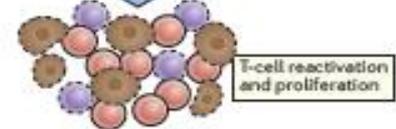
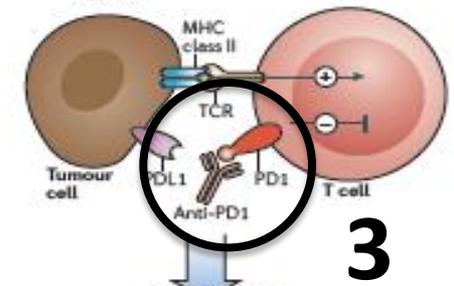
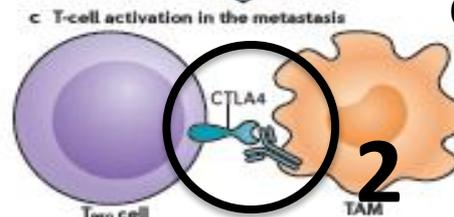


Inhibition des voies inhibitrices

- CTLA-4
- PD1 ⇔ PD-L1/L2
- Mais aussi
- TIM-3 , LAG-3
- BTLA, TIGIT
- KIR, LAG-1
- IDOi, NKG2a

Stimulation des voies de costimulation

- (TNFRF)
- OX40 (CD134)
- CD 137
- CD27
- GITR



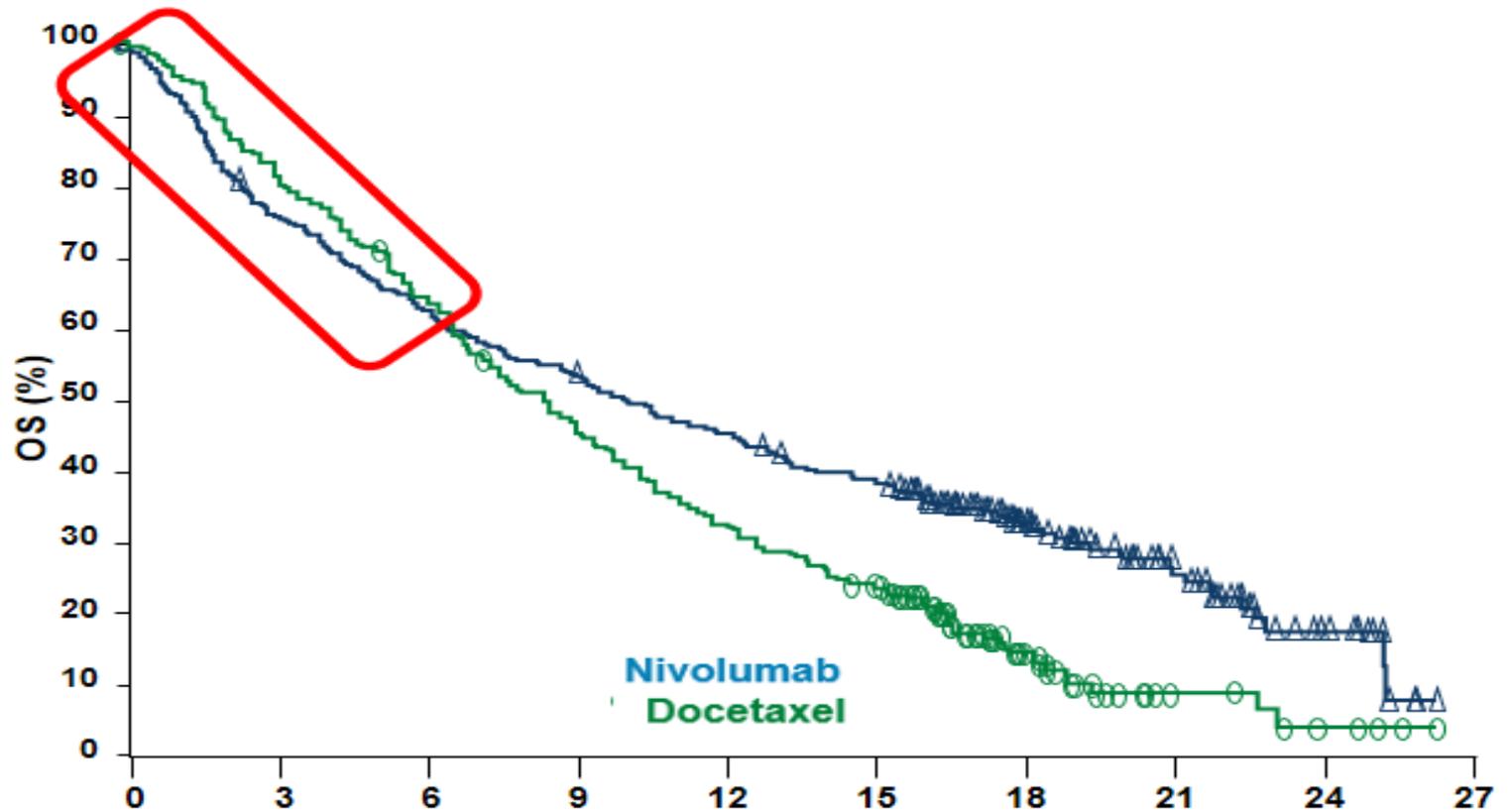
Types d'effets secondaires

- ◆ Liées a l'injection des Ac Monoclonaux
- ◆ Effets sans mécanisme connu (immunologiques ?)
- ◆ Effets tardifs lies à l'activation immune



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Effets sans mécanisme clair:
Hyper-progression un effet secondaire de
l' immunothérapie



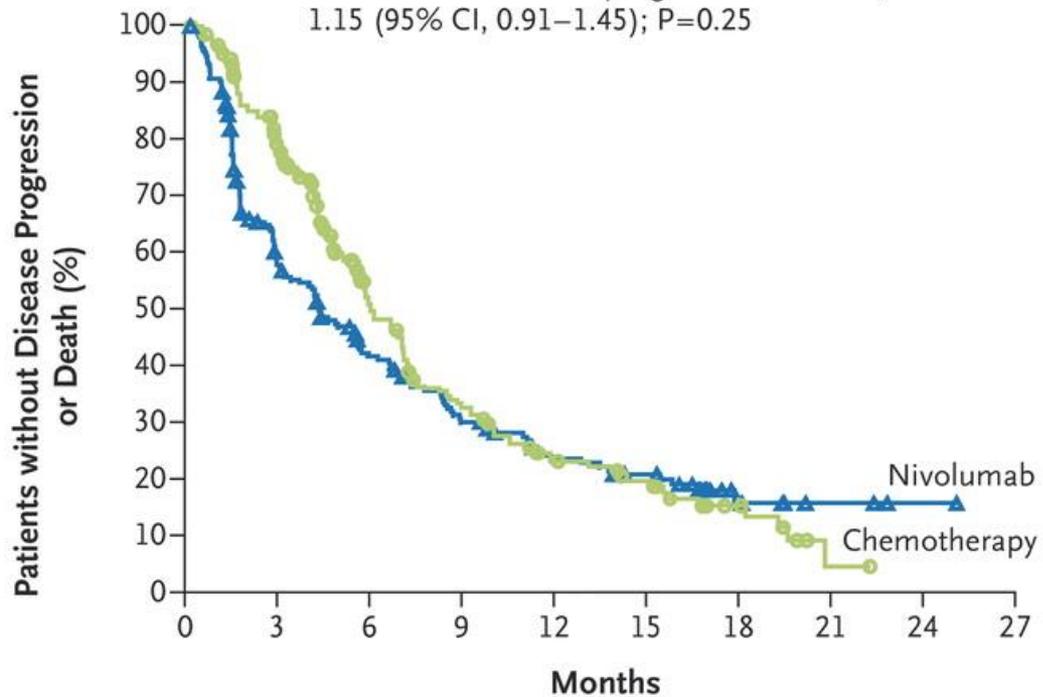
Patients at Risk

	Time (months)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

A Progression-free Survival

	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Progression-free Survival Rate %
Nivolumab (N=211)	4.2 (3.0–5.6)	24
Chemotherapy (N=212)	5.9 (5.4–6.9)	23

Hazard ratio for disease progression or death,
1.15 (95% CI, 0.91–1.45); P=0.25



No. at Risk

Nivolumab	211	104	71	49	35	24	6	3	1	0
Chemotherapy	212	144	74	47	28	21	8	1	0	0

L' Hyper-progression un effet nouveau de l' immunothérapie

- ◆ Accélération importante de la vitesse de progression de la maladie immédiatement après le début du traitement
Peter S, S253 IASLC congres 2016, Lahman ASCO 2016, Saada ASCO 2016
- ◆ Environ \approx 10-14% dans une analyse rétrospective
Champiat et al, Clin cancer res , 2016, Ferrara, IASLC Congres Oct 2017
- ◆ Plus fréquent avec l'âge ? Environnement immun?

L' Hyper-progression un effet nouveau de l' immunothérapie

- ◆ Effets sur la survie
 - ◆ Augmentation X 1.5 du risque de décès par rapport a une maladie en progression et X 25 par rapport à une réponse/stabilité
 - ◆ Séries courtes
- ◆ Corrélation inverse avec la vitesse de croissance de base ?
- ◆ Association avec mutations MDM2/MDM4 et EGFR?
 - ◆ Activation des voies de signalisation?,
 - ◆ Stimulation angiogénique ?
 - ◆ Relargage de cytokines pro-tumorales ?
 - ◆ Environnement plus Immunosuppresseif ?

Kato et al CCR 2017 in press

Hyper-progression

Question non résolues

- ◆ Pas de critères de diagnostic clairs
 - ◆ ↑ vitesse de croissance (seuil ?? méthode mesure ?) !!
 - ◆ Champiat=> modèle de croissance exponentielle avec augmentation de minimum x 2 de la vitesse de croissance
 - ◆ Possibilité de prédiction ?
 - ◆ Attention aux délais entre le CT et le début effectif du traitement !!!
- ◆ Pourcentage réel de patients hyper-progresseurs?
- ◆ Mécanisme ?
- ◆ Thérapie ultérieure ?

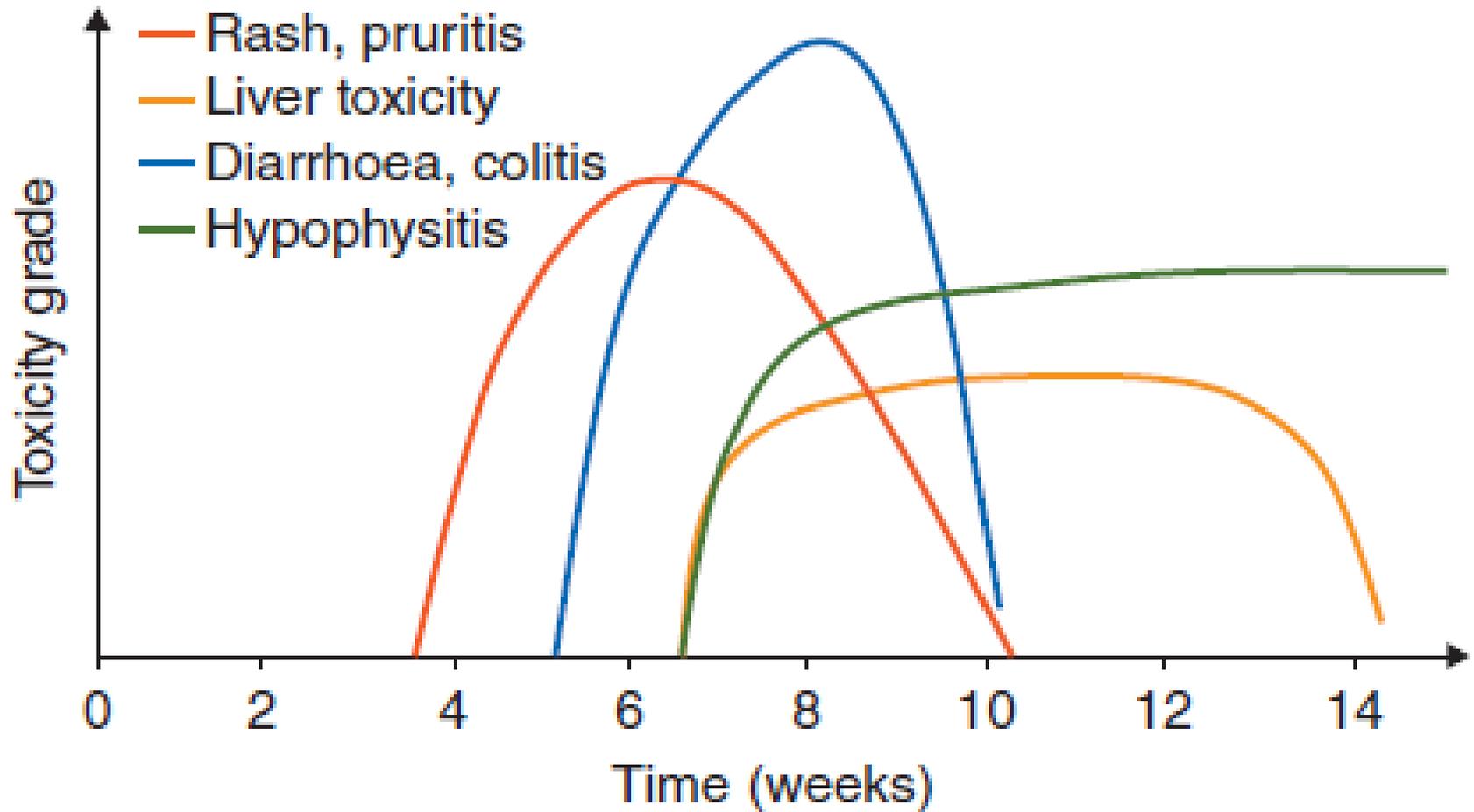


INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

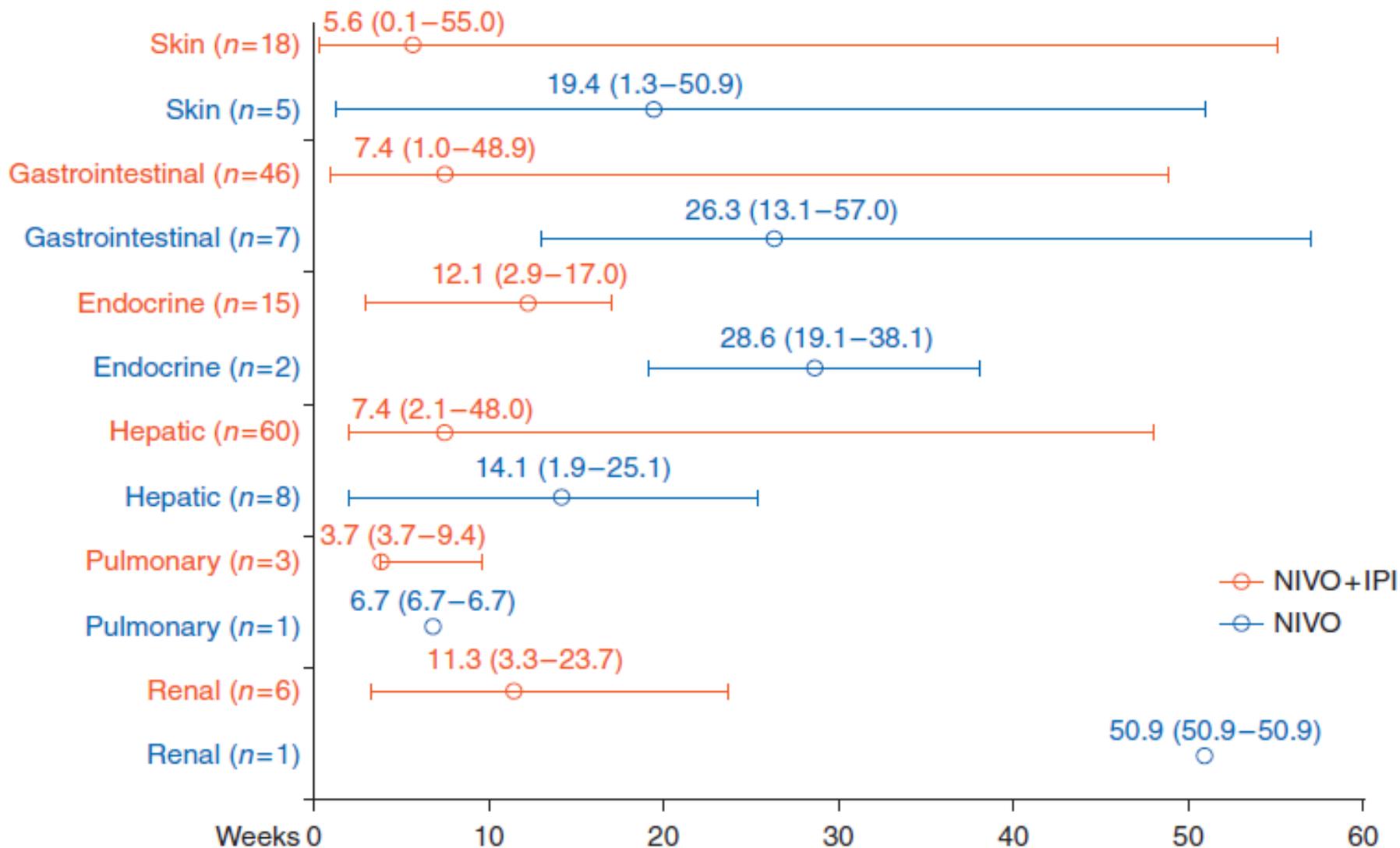
Effets secondaires immunologiques

- ◆ Effets stochastique ?
 - ◆ A priori non prédictible? mécanismes encore mal compris
 - ◆ Fréquence globale élevé (80%) organe cible très varié
 - ◆ MAIS rapporté au docetaxel RR 0,36 et 0,18 grade 3-5 !!!
 - ◆ Tout organe peut être atteint
 - ◆ Effets et fréquence dépendent du point d'action
 - ◆ Anti CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab)
 - ◆ Pas d'AMM pour les cancers pulmonaires (mélanomes)
 - ◆ Anti PD1 (nivolumab, pembrolizumab)
 - ◆ Anti PDL1 (atezolizumab, durvalumab/MEDI4736)
 - ◆ Combinaisons Anti CTLA4 - Anti PD1
- ◆ Recommandations ESMO: Haanen et al Annals Oncol 2017. 28(S4):iv119-iv142
- ◆ Revues: Senant et al Bull cancer 2016:103;S175-S185
- ◆ Meta-analyses: De Velasco et al Cancer Immunol res, 2017; 5(4):312-318

Les plus frequents



Temps pour toxicité grade 3-4



Toxicité cutané

- ◆ Eruption érythémato maculo-papulaire
- ◆ Prurit
- ◆ Vitiligo ds les cas de mélanome et anti CTLA4 (predominant)

- ◆ Anti CTLA-4 jusqu'à 68% des cas (Weber JCO 2012)
 - ◆ Infiltrat CD4+ et CD8+ melan A spécifiques (=>vitiligo)
 - ◆ Relations dose effet (dose unitaire et cumulative)

- ◆ Anti PD1 jusqu'à 40%
 - ◆ RR \approx 2 pour anti CTLA-4 vs Anti PD1
 - ◆ Généralement peu sévère (2 à 3 % grade 3-4)
 - ◆ Relation Dose-toxicité + pour pembrolizumab
 - ◆ Pas de relation dose toxicité pour Nivolumab

Toxicité épidermique

- ◆ Autres types possibles
 - ◆ Réactions psoriasiformes ou lichénoïdes, exacerbation du psoriasis
 - ◆ Sica syndrome , stomatite
- ◆ Formes sévères possibles
 - ◆ DRESS, dermatose neutrophilique fébrile, Steven Johnson/Nécrose épidermique toxique
- ◆ Histologie
 - ◆ Réactions inflammatoires
 - ◆ Réactions bulleuses, pemphigoïdes ou herpétiformes
 - ◆ Atteinte des kératinocytes/réactions dyskératose acantolitiques
 - ◆ Anti-melanocitaires (plus fréquents ds le mélanome)

Prise en charge

- ◆ Gravité en fonction de %BSA atteinte et des symptômes généraux
 - ◆ Règle « des 9% »
- ◆ Cs dermatologique rapide pour ceux atypiques (taille, localisation, expression clinique)
- ◆ Dosage Tryptase et IgE à faire. (Naidoo Ann ocol 2015)
- ◆ Répond au traitement local (corticoïdes locaux)
 - ◆ Puissantes (bétaméthasone) ou à puissance moyenne (triamcinolone, clobetasone, flumetasone)
 - ◆ Antihistaminiques si prurit
- ◆ Grade 1 => traitement local Immunothérapie à continuer
- ◆ Grade 2 => idem mais corticoïdes puissants
- ◆ Grade 3 => Stop immuno, stéroïdes oraux (0,5-1 mg/kg), rechallenge possible
- ◆ Grade 4 => Stéroïdes I.v. > 1mg/Kg, Stop immunothérapie

Toxicité Hépatique

- ◆ Survenue à plus de 8 semaines de traitement,
- ◆ Disparaît en 4-6 semaines
- ◆ Tableau Biologique:
 - ◆ élévation transaminases (la plus part asymptomatiques)
 - ◆ ASAT \approx 30%, ALAT \approx 15%
 - ◆ Phosphatase alcaline \approx 20%
 - ◆ élévation bilirubine 10%
- ◆ Grade 3-4 \approx 10-12%
- ◆ Fréquences similaires CTLA4 et PD1/PDL1
- ◆ Sérologies virales avant \Rightarrow pas relations claire toxicité et sérologies \Rightarrow pas de contre-indication formelle

Toxicité Hépatique

- ◆ Prise en charge :
 - ◆ Stéroïdes 1-2 mg/Kg/j prednisolone
 - ◆ PAS d'infliximab
 - ◆ Plutôt Mycophenolate (500-1000 b.i.d.)
 - ◆ Biopsies si réfractaire aux stéroïdes ou mycophenolate
 - ◆ Puis sérum anti-thymocytes /tacrolimus

Toxicité gastro-intestinale

- ◆ Apparition après 4 à 6 semaines de traitement résolution lente en 6 semaines
- ◆ Effet secondaire fatal le plus fréquent ¹
- ◆ Plus fréquente et plus sévère avec l'ipilimumab
 - ◆ Diarrhée 25-50%,
 - ◆ Colite 8-22%
 - ◆ 5-10% grade 3-4
- ◆ Versus anti PD1/PDL1
 - ◆ Diarrhée 20%
 - ◆ <3% grade 3-4
- ◆ RR \approx 10 pour CTLA-4 vs Anti PD1/PDL1 ¹
- ◆ Atteinte plutôt du colon distal
- ◆ Peu de données pour les MICI préexistantes (RCUH ou MC), 30% colites²

1. De Velasco et al Cancer Immunol res, 2017; 5(4):312-318

2. Jonhson et al JAMA Oncol. 2016;2(2):234-240

Prise en charge

- ◆ Prévention par budésone oral proposé (=> inefficace ¹)
- ◆ Surveillance rapprochée essentielle : risque perforation
 - ◆ Si clinique sévère traiter avant l'endoscopie
- ◆ Réponse aux corticoïdes parfois insuffisante ou récidive au sevrage
 - ◆ => infliximab ou autre immunosuppression
- ◆ Pas d'effet délétère du traitement sur le pronostic au long terme,
- ◆ Diarrhée seule grade 1 => TRT symptomatique
- ◆ Grade 2 Corticoïdes 0,5 -1 mg/kg => STOP immunothérapie
- ◆ Grade 3 Corticoïdes dose 1 à 2 mg/kg
 - ◆ Reprise immunothérapie possible sauf si survenue sous anti CTLA-4
 - ◆ Switch possible PDL1/PD1 ⇔ CTLA4
- ◆ Grade 4 idem grade 3 plus
 - ◆ Infliximab 5mg/kg comme pour les maladies de Crohn a priori dose unique répétable dans deux semaines

Endocrinopathies

- ◆ Signes fatigue ++++
- ◆ Atteintes les plus fréquentes:
 - ◆ Thyroïde
 - ◆ Hypophyse
 - ◆ Surrénales
 - ◆ Diabète sucré

Thyroïdites

- ◆ Plus fréquentes avec les anti PD1/PDL1
 - ◆ Incidence 10 à 20% environ, 80% Ac anti- thyroïde +
 - ◆ Plus de 20% CTLA4+PD1/PDL1
 - ◆ CTLA4 seul <5% (dose dépendante)
- ◆ Rarement grade > 2
- ◆ Généralement découverte biologique
- ◆ Hypothyroïdie >>> hyperthyroïdie (phase initiale)
- ◆ TSH, T3, T4 min tous les mois
 - ◆ puis Ac anti- thyroïde – Anti TPO, Thyroglobuline
- ◆ Prise en charge:
 - ◆ Supplémentation hormonale (0,5 -1,5 µg/Kg) ou
 - ◆ bêtabloquants , anti- thyroïdiens + corticoïdes rarement nécessaires
 - ◆ Traitement très longue durée.

Atteinte hypophysaires

- ◆ Fréquence CTLA4 >>> Anti PD1/PDL1
- ◆ Céphalées, fatigue,
- ◆ Dosage ACTH, Rénine, Aldostérone, FSH/LH
Testostérone Prolactine, TSH, T3/T4
- ◆ Imagerie (IRM) +++
- ◆ Prise en charge:
 - ◆ Supplémentation hormonale
 - ◆ Corticostéroïdes 0,5 - 1mg /kg dépendant de la gravité (Gr3-4)
 - ◆ Si amélioration diminuer mais ne pas arrêter le corticoïdes (récidive fréquente)

Diabète sucré

- ◆ Très rare
- ◆ Anti PD1/PDL1 >>> Anti – CTLA4
- ◆ Tableau de type 1 ou type 2
 - ◆ Dosage peptide C et Ac anti GAD et anti islet cell
- ◆ Efficacité inconnue des corticoïdes pour maintenir la fonction Beta

Pied Iwama Et al Jpn. J. Clin. Immunol. 2017;40(2):90–94.
Godwin et al J.L. J. Immunother. Cancer. 2017;5:40.

Prise en charge générale des endocrinopathies

- ◆ Supplémentation hormonale
- ◆ Pas de nécessité d'arrêt de l'immunothérapie
- ◆ Relation avec l'efficacité inconnue
- ◆ Reprise de la fonction après arrêt de l'immuno
 - ◆ Axe gonades > 50%
 - ◆ Thyroïde 35-50%
 - ◆ Surrénale supplémentation parfois « a vie »

Les Pneumopathies

- ◆ Fréquence:
 - ◆ Anti CTLA4 (4-5%) <> PD1/PDL1 (4-10%)<<< Anti CTLA4+ PD1 (10%)¹
 - ◆ fatalité jusqu'à 2% ²
 - ◆ Nivolumab ≈ Pembrolizumab ³
- ◆ Plus basse avec PDL1 ???
 - ◆ 3,6% in PD-1 vs 1,3%, 1.1% vs 0.4% grade >3, 0 décès avec PDL1⁵
- ◆ Facteurs de risque => nil, 65% de ♀ ⁶.
- ◆ Timing: 1 j à 10 m. Median 2.6 m. (5 cycles) ^{4,6}
- ◆ Recrudescence possible a la diminution des stéroïdes ^{4,6}

1. Topalian et al NEJM 2013 et Zhang et al, Mol. Cancer Ther. 2017,
2. Bowyer et al BJC 2016
3. Abdel-Rahman Ther Adv Resp Dis 2016, Fehrenbacher Lancet 2016, Rosenberg Lancet 2016, McDermott JCO 2016
4. Nishino JAMA Oncol, 2016
5. Khunger et al Chest 2017 in press
6. Nishino Clin Cancer Res 2016

Diagnostic:

- ◆ Imagerie :
 - ◆ Opacités en Verre dépoli \approx 100%
 - ◆ Opacités réticulaires \approx 95%
 - ◆ Consolidation \approx 60%
 - ◆ Fibrose/ bronchiectasies de traction \approx 10%
 - ◆ Lésions mixtes et multifocales
 - ◆ Lésions à prédominance déclive ($>50\%$ lobes sup $<25\%$)
 - ◆ BOOP (65%), NSIP (15%), HP (10%), ARDS (10%)
- ◆ LBA => lymphocytose CD4/CD8 bas, peu d'oesinophiles

- ◆ 25% grade 1, 50% grade 2, 25% grade 3

Prise en charge

- ◆ Pronostic sombre dans les études initiales: 30% mortalité ¹
- ◆ Arrêt de l'immunothérapie: pas suffisante généralement
 - ◆ « Wait and see »=> mauvais pronostic ²
- ◆ Stéroïdes
 - ◆ Généralement efficaces, résolution en 3 à 6 semaines ³
- ◆ Grades 3-4
 - ◆ Adjonction Infliximab après 3 J si pas d'amélioration
 - ◆ ou mycophenolate/cyclophosphamide

1. Gettinger J Clin Oncol 2015; 33(18): 2004-12
2. Kato, Lung Cancer 2017 , Leroy et al ERJ Open research 2017
3. Abdel Rahman, Ther Adv Resp Dis, 2016
4. Haanen Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142

Effets sur l' évolution du cancer

- ◆ Réponses durable après l' arrêt de l' immunothérapie¹
- ◆ Peu de données disponibles mais pas d'effet délétère
 - ◆ Pas d'effet ² ou meilleur pronostic ³ vs patients sans pneumopathie
- ◆ Si reprise du traitement (grade 1/2 principalement)
 - ◆ Taux de récurrence > 30%
 - ◆ Surtout en cas de tableau de DAD ⁴

1. Topalian J Clin Oncol 2014; 32(10):1020-30

2. Horvat J. Clin Oncol 2015; 33(28): 3193 -8

3. Bronstein NEJM 2012;366:2455-65 , Li et al J haematology & Oncology 2017

4. Nishino Brit J Haematol 2016 (NHL), Nishino Clin Cancer Res 2016, Imafuku, Case Reports in Oncology 2017

Toxicités rares

- ◆ Cardiaque: rare $\ll 1\%$, plus fréq. avec les combinaisons
 - ◆ Myocardites, péricardites, arythmies cardiomyopathies
 - ◆ Stéroïdes haute doses précocement, + arrêt du traitement définitif

- ◆ SN Central, périphérique et uvéites
 - ◆ Polyneuropathies, Myélites, encephalites/meningites aseptiques, Guillain Barré, leuko-encephalopathies
 - ◆ Entre 1 et 6% des cas PD1 > CTLA4, combinaison X 2
 - ◆ Stéroïdes haute doses précocement, + arrêt du traitement

Toxicités rares

- ◆ Myasthénie (anti AchR + Anti MuSK)
 - ◆ Plasmaphérèse + immunoglobulines
- ◆ Toxicité rénale
 - ◆ Néphrite interstitielle, granulomatose, glomérulonéphrite à ANCA
- ◆ Arthralgies, arthrites psoriasiques myalgies ,
- ◆ Cytopénies (CTLA4>PD1)

Quid chez les Patients greffés ?

◆ Peu de données et seulement petites séries

◆ Pour

- Rein: fonction ok, benefice ipilimumab, Lipson J Clin Oncol 2014; 32(19):e69-e71, Herz et al Eur J Cancer 2016; 67: 66-72
- Foie Combinaison Ok sous immunosuppression Maggiore et al Adv Chronic Kidney Dis 2016;23(5):312-6
- Foie : Ipilimumab => reponse sans rejet Morales et al J immun. Cancer 2015 ;3:22, Ranganath J immunother 2015;38(5):211
- Ipilimumab après Allogreffe de moelle => faisable (21% IrAE dont 15% GvHD), Bashey et al Blood 2009 113(7);1581-8 Davids , NEJM 2016 375(2);143-53

◆ Contre

- Foie: rejet - ilipimumab (Dueland et al, Ann Oncol 2017;28(10):2619-20
- Allo pour LAM => GvHD – ipilimumab Gros et al Bone Marrow Transplant 2017;52(7):1047-8
- Rein: rejet Pembrolizumab Kwatra J med Case Rep 2017;23(5): 73
- Rein Rejet Ipilimumab Jose et al Transplant Proc 2016;48(9) 3137-41

Hépatites B et C préexistantes

- ◆ Aggravation théorique possible
- ◆ Charge Virale a surveiller (relation avec le risque ?)
- ◆ Petites séries 1 : 2 cas sur 7 ont une toxicité hépatique¹
- ◆ Dans les HCC: effets secondaires indépendamment de l'infection Hep B et/ou C

El-Khoueiry , ASCO 2015

Maladies auto-immunes préexistantes

- ◆ Psoriasis, Polyarthrites
 - ◆ Possibilités théorique d'aggravation
 - ◆ Pas de grandes séries mais cas cliniques/séries courtes
 - ◆ Relation aléatoire
 - ◆ Pas de « flare-up » avec anti-PD1 mais + avec CTLA4¹
 - ◆ Si stable et pas de corticoïdes doses élevés en traitement chronique résultats « bons »

Maladies auto-immunes pre-existantes

Anti CTLA4 - Ipilimumab

- ♦ 30 patients
 - ♦ Polyarthrite Rhumatoïde (n=6)
 - ♦ Psoriasis (n=5)
 - ♦ MICI (RCUH/MC) n=6, lupus, sclérose en plaques or thyroïdite (n=2 chaque) et autre (n=7)
 - ♦ 43% de patients étaient sous traitement immunosuppresseur
- ♦ 27 % (n=8) ont une aggravation de la symptomatologie nécessitant des stéroïdes dont 2 cas (7%) de l'infliximab.
- ♦ 33% ont un effet secondaire immunitaire Gr 3-5,
- ♦ 1 décès (colite chez un psoriasis)
- ♦ 50% des cas : pas d'exacerbation de la maladie de base
- ♦ Taux de réponse 20%

1. Johnson, et al. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):234-240

Anti PD-1 (90% Pembrolizumab) chez les patients ayant une maladie auto-immune préexistante n=52

- ◆ Aggravation nécessitant une immunosuppression = 38%
 - ◆ Arthrite Rhumatoïde (n=7/13), psoriasis (n=3/8), polymyalgie (n=3/3), syndrome Sjogren's (n=2/2) , purpura thrombopénique (n=2/2)
- ◆ Apparition d'autres effets secondaires dans 29%
- ◆ Pas d'aggravation dans le MICI (n=6) ou atteinte neurologiques (n=5)
- ◆ Réponse au traitement = 33%

Anti PD-1 (Pembrolizumab) après effets secondaires immuns avec ipilimumab n=67

- ◆ Toxicité antérieure
 - ◆ 76% grade 3, 10% grade 4
 - ◆ 42 patients (63%) avec colite grade 3 et 4 (15 infliximab)
 - ◆ 3 patients avec hépatite grade 3 et 4 (1 avec SAL)
 - ◆ 12 patients avec hypophysite (18%)
- ◆ Toxicité sous Anti PD1:
 - ◆ 2% récurrence de la même toxicité
 - ◆ 34% développent une nouvelle toxicité immunologique dont 2/3 (21%) grade 3-4
- ◆ Taux de réponse au traitement 40%



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Rechallenge

En cas de retraitement:

- ◆ Jusqu'à 70% des patients ont des effets secondaires

Michot et al. Eur J Cancer. 2016;54:139-148

- ◆ Très peu de données:

Delaunay et al, Rev. Mal. Respir. 2017; 34(6): A56

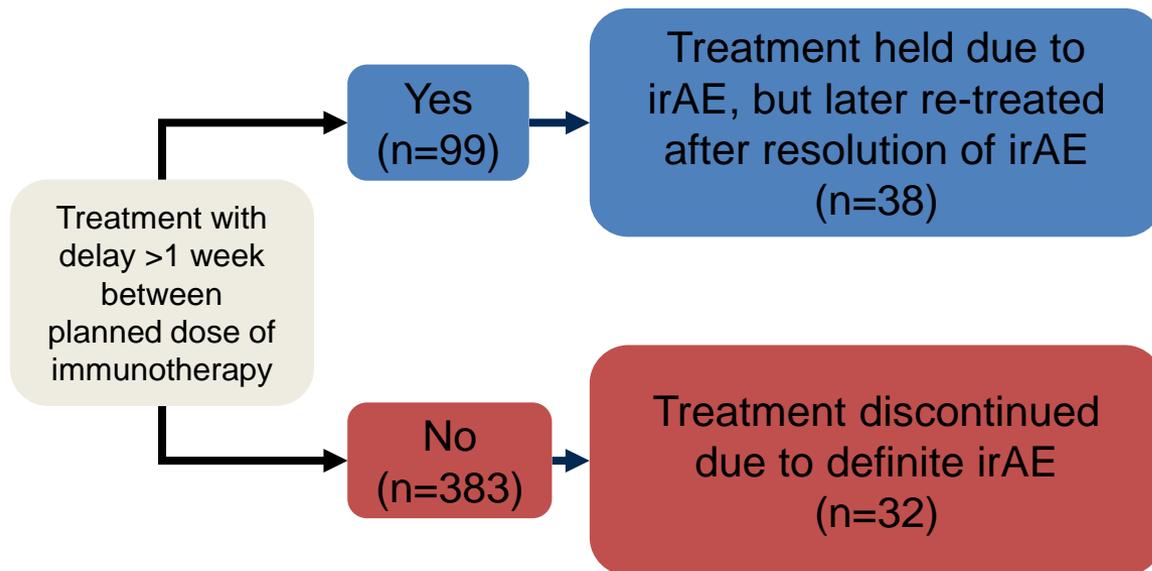
Santini FC, et al. ASCO 2017. Abstract 9012.

Santini FC et al. ASCO 2017. Abstract 9012

Safety of Retreatment with Immunotherapy After Immune-related Toxicity in Patients with Lung Cancers Treated with Anti-PD(L)-1 Therapy

Key patient inclusion criteria

- Patients with NSCLC treated with anti-PD-(L)1 (\pm anti-CTLA-4) between 4/2011 and 5/2016 (n=482)



irAE, immune-related AE

Santini F et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl):Abstr 9012

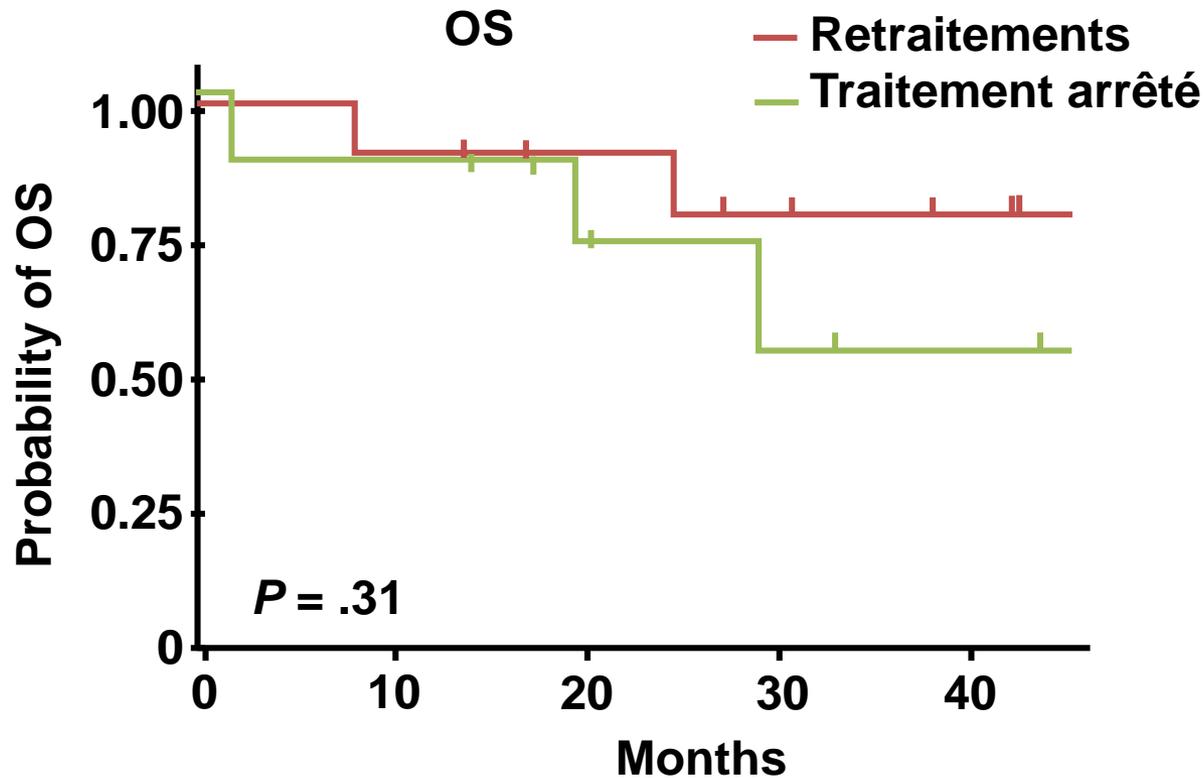
Characteristic	Retreated Pts	D/c Pts	P Value
Grade of first irAE, n (%)			.01
▪ 1/2	24 (63)	11 (34)	
▪ 3/4	14 (37)	21 (66)	
Hospitalization due to irAE, n (%)	8 (22)	18 (56)	.003
Median infusions to irAE, n (range)	4.5 (1-42)	5.5 (1-27)	.69
Corticosteroid use, n (%)	29 (86)	30 (97)	.01
▪ IV	3 (10)	12 (40)	
▪ PO	23 (80)	16 (53)	
▪ Other	3 (10)	2 (6)	
Steroid taper > 4 wks, n (%)	10 (34)	16 (67)	.02
Anti-TNF at first irAE, n (%)	0	3 (9)	.054
Grade irAE resolved to, n (%)			.007
Grade 1/2	37 (97)	22 (76)	
Grade ≥ 2	1 (3)	7 (24)	

Récidive des effets secondaires 50% !!

25% le même effet, 25% un autre

Characteristic, n (%)	Retreated Pts With irAE* (n = 19)	Retreated Pts Without irAE (n = 19)	P Value
Grade of initial irAE			1.0
▪ 1/2	12 (50)	12 (50)	
▪ 3/4	7 (50)	7 (50)	
Hospitalization due to initial irAE	7 (87)	1 (13)	.02
Corticosteroid use			.53
▪ IV	2 (67)	1 (33)	
▪ PO	11 (48)	12 (52)	
Steroid taper > 4 wks	7 (70)	3 (30)	.15
Treatment duration before initial irAE			.04
▪ < 3 mos	15 (63)	9 (37)	
▪ > 3 mos	4 (29)	10 (71)	

Effet sur la survie discutable !



N=38 !!!

MAIS $\approx 5\%$ de mortalité due au retraitement !!!!

Conclusions

- ◆ Effets secondaires «varies» et fréquents (jusqu'a 100% ?)
- ◆ Gravité modéré en général
 - ◆ Létalité a préciser (management précoce +++)
- ◆ Prise en charge codifié
- ◆ Attention aux maladies préexistantes ayant un mécanisme immunitaire
 - => cas par cas en fonction du bénéfice/risque
- ◆ Re-administration possible mais
 - ◆ fréquence élevé d'effets secondaires (rapidement)
 - ◆ 50% ne reproduisent pas l'effet initial
 - ◆ Effet bénéfique non démontré