

Pertinence, bon usage et gestion des toxicités des immunothérapies au niveau d'une région : création d'un groupe de travail aquitain

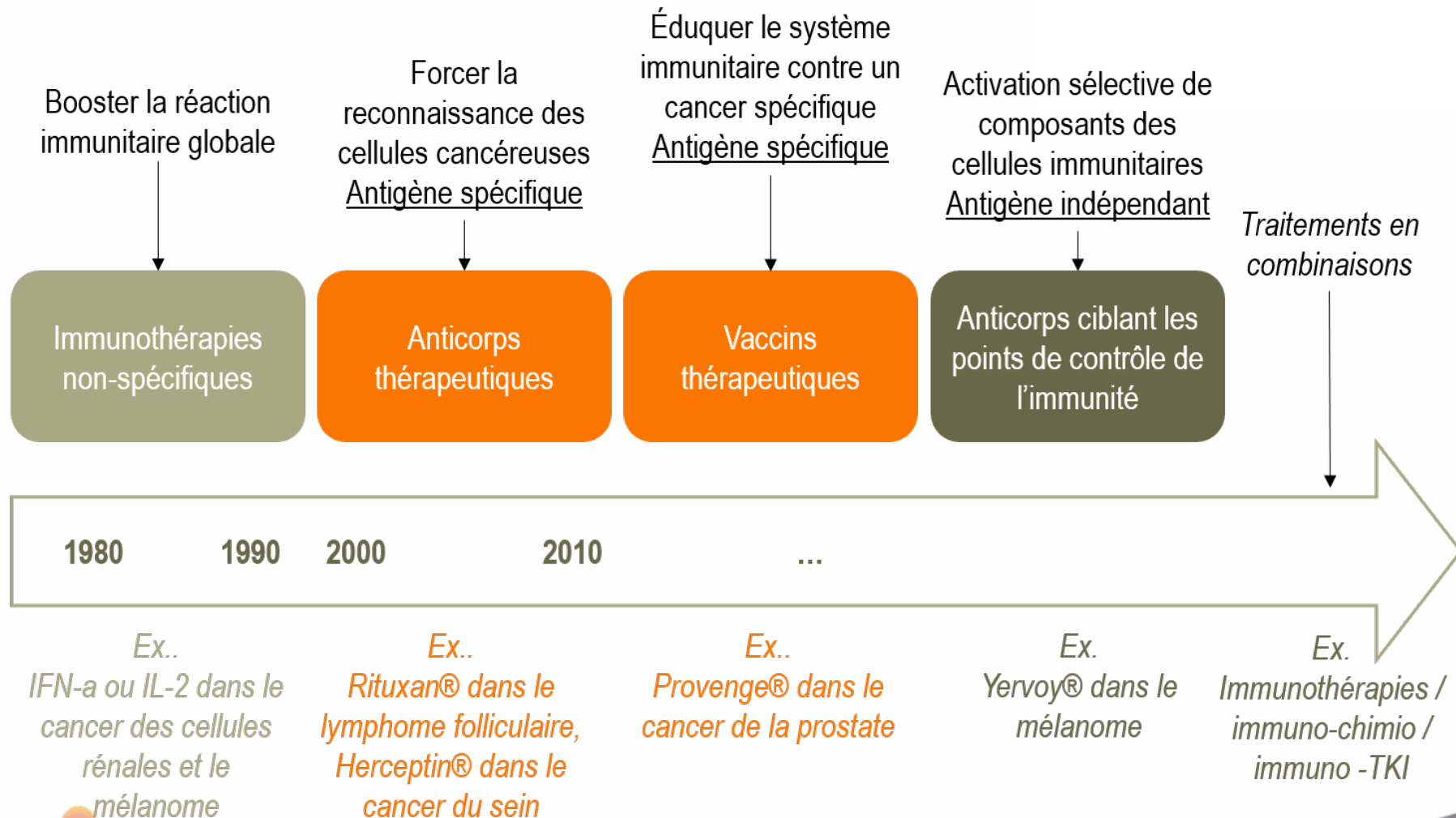
L Digue¹, B Loulière², I Cirilo-Cassaigne¹, A Brouillaud²,
M Louvrier², P Marti³

¹Réseau de Cancérologie d'Aquitaine ²OMEDIT Aquitaine Guadeloupe ³CH Côte Basque, Bayonne

et le groupe de travail



Immunothérapies ?



Immunothérapie

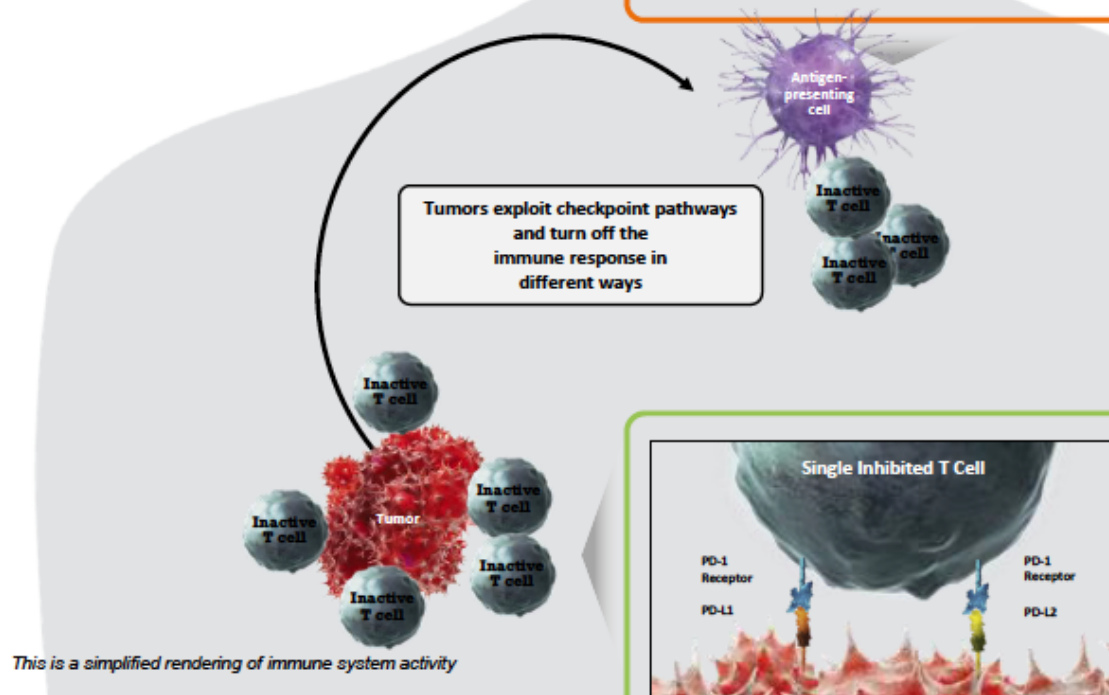
-
- Single Antigen-presenting Cell
- MHC
- Receptor
- Single Activated T Cell



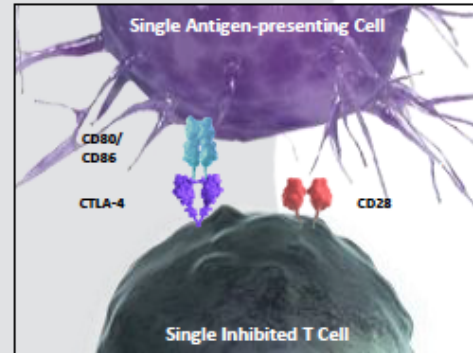
Immunothérapie

Immunothérapie

La tumeur désactive la réponse immunitaire par différents mécanismes



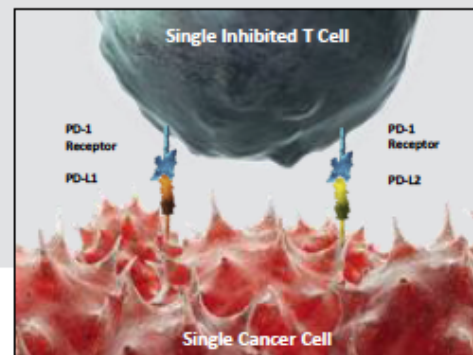
This is a simplified rendering of immune system activity



The CTLA-4 Pathway Decreasing T-cell Proliferation

Tumors exploit the CTLA-4 checkpoint pathway to turn off the immune response by decreasing T-cell proliferation.

Interaction of the CTLA-4 receptor on the T cell with ligands on the antigen-presenting cell (APC) leads to T-cell suppression.



The PD-1 Pathway Inactivating T Cells

Tumors exploit the PD-1 checkpoint pathway to turn off the immune response by inactivating T cells at the tumor site.

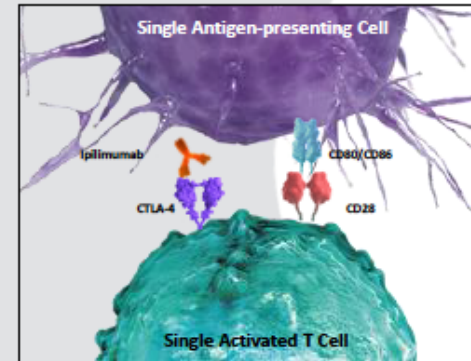
Initial T-cell attack may result in the tumor expressing PD-1 ligands. Both PD-L1 and PD-L2 can bind to the PD-1 receptor on T cells to suppress T-cell attack.

Immunothérapie

Immunothérapie

Anti- CTLA 4 anticorps :
Ipilimumab = Yervoy

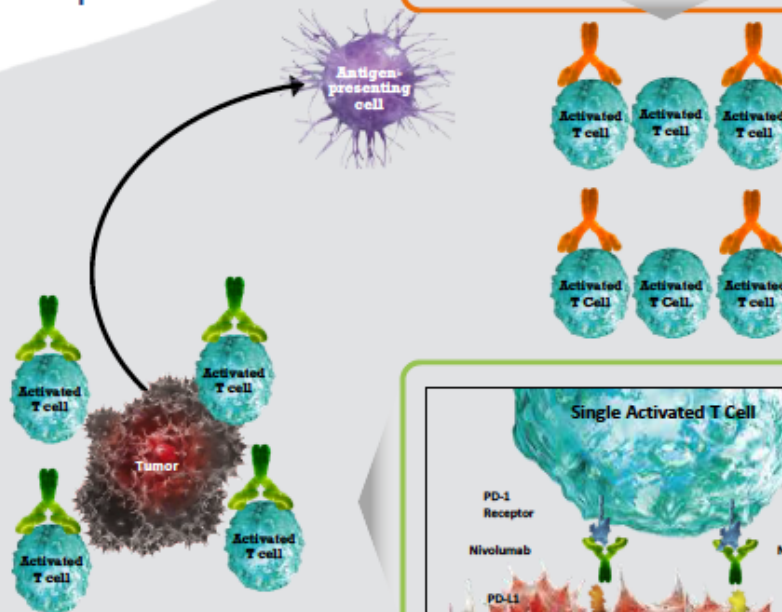
Anti PD1 anticorps :
Nivolumab = Opdivo



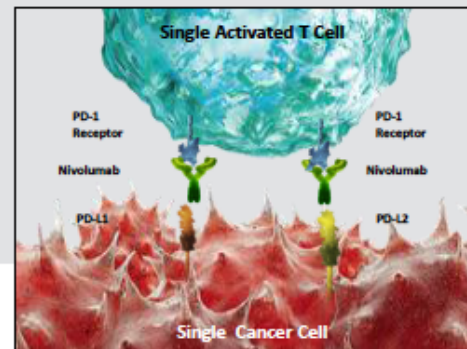
The CTLA-4 Pathway Increasing the number of activated T cells

Antibody anti CTLA-4 immune checkpoint inhibitor* turns the immune response back on, increasing the number of activated T cells migrating to attack the tumor.

- Ipilimumab binds to the CTLA-4 immune checkpoint receptor and restores an essential co-stimulatory signal (through CD28) required to activate a T-cell immune response and induce tumor cell death
- As a secondary effect, ipilimumab also depletes inhibitory cells (T-regs) which can dampen the immune response at the tumor site



*Not all T-cells are inhibited by the CTLA-4 checkpoint.
This is a simplified rendering of immune system activity



The PD-1 Pathway Reactivating T cells at the tumor

PD-1 immune checkpoint inhibitor breaks down tumor defenses directly at the tumor site, either by preventing inactivation or by reactivating T cells, turning the immune response back on to attack the tumor.

- Anti PD1 prevents the interaction of the PD-1 receptor on T cells with PD-L1 and PD-L2 ligands on the tumor, reactivating T-cell activity to induce tumor cell death

Immunothérapies

Nature	Molécule	Laboratoire
Anti PD*-1	Nivolumab (Opdivo®)	BMS
	Pembrolizumab (Keytruda®)	MSD
	Pidilizumab	Cure Tech
Anti PD*L-1	Durvalumab	Astra Zeneca
	Atezolizumab	Genentech Roche
	Avelumab	Merck Serano/Pfizer
Anti CTLA4	Ipilimumab (Yervoy®)	BMS
	Tremelumumab	Astra Zeneca
Anti NKG2A	Monalizumab	Innate Pharma/Astra Zeneca

*PD Programmed Death



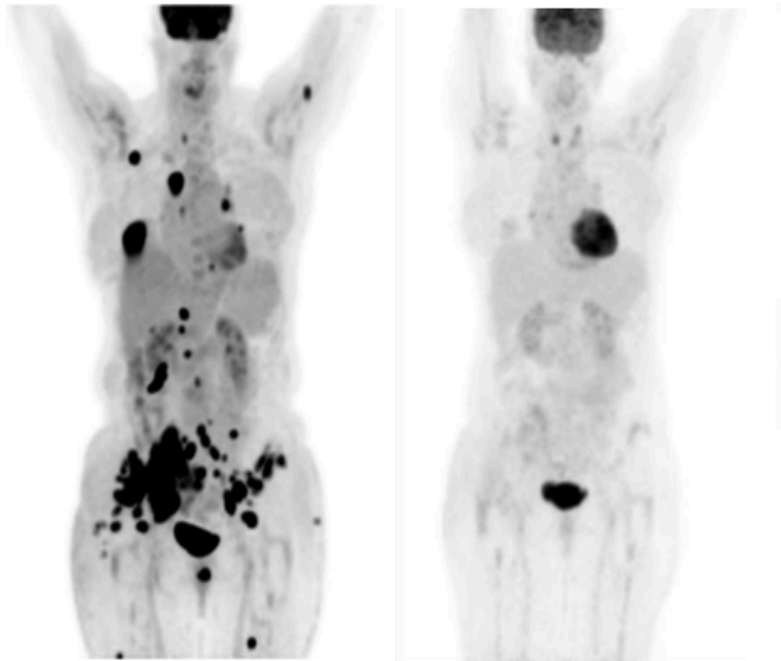
Les pathologies concernées

AMM	EN DEVELOPPEMENT
Mélanome Cancer du poumon	Maladie de Hodgkin Rein Vessie ORL (+ RT) Ovaire CHC CCRM (MSI) Tumeurs rares

FDG-PET metrics and examples of response

Baseline

Week 6

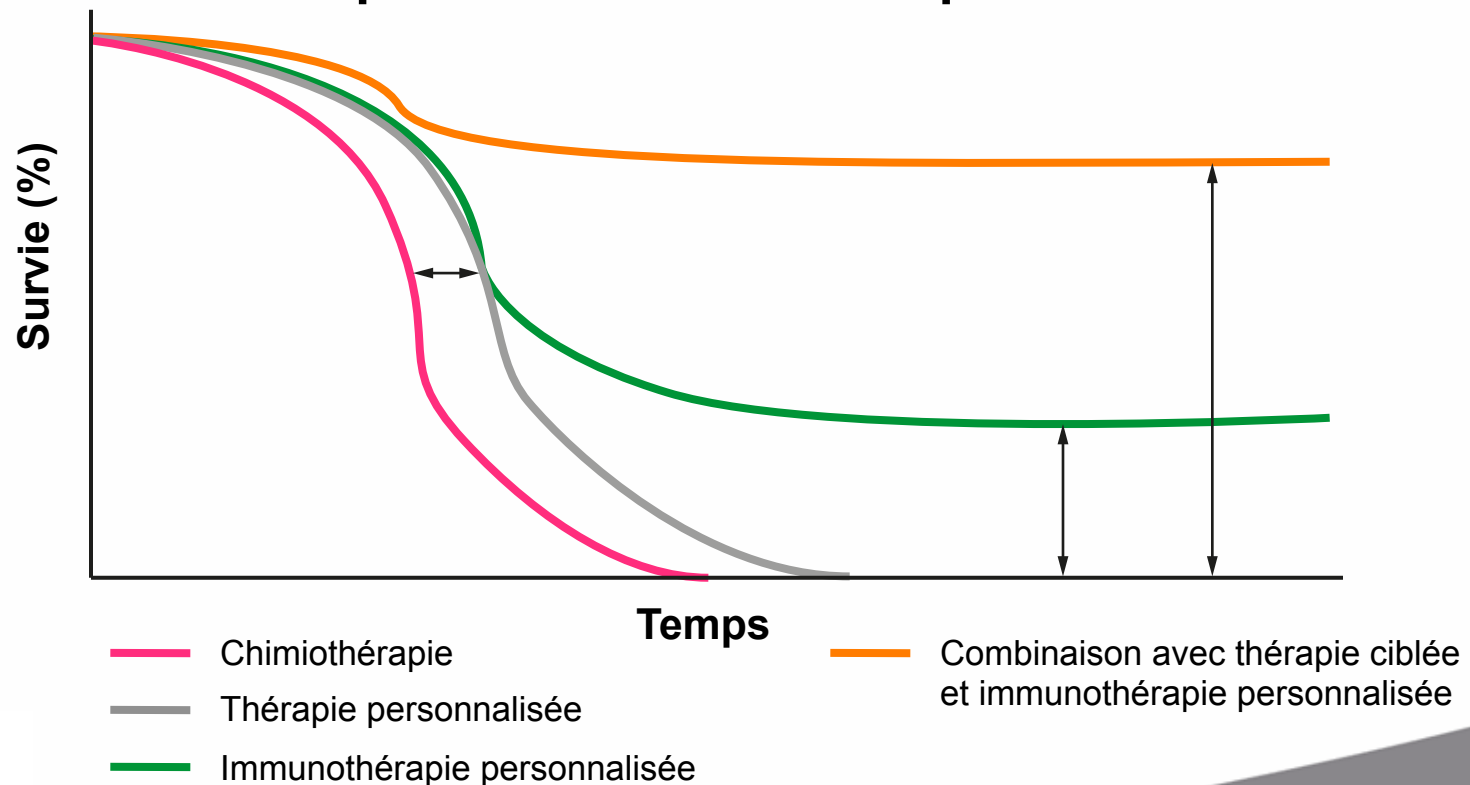


Patient 1: Metabolic response

- Metabolic response determined by EORTC criteria based on 5 target lesions
- Whole body analyses: metrics for metabolic tumor burden derived from automated volume of interest
 - Percentage Injected Dose (%ID): reflects both metabolic volume and intensity of FDG uptake
- Patients with metabolic response by EORTC criteria on week 6 scans had higher ORR by RECIST 1.1 than metabolic non-responders (71% [15/21] vs 4% [3/67])

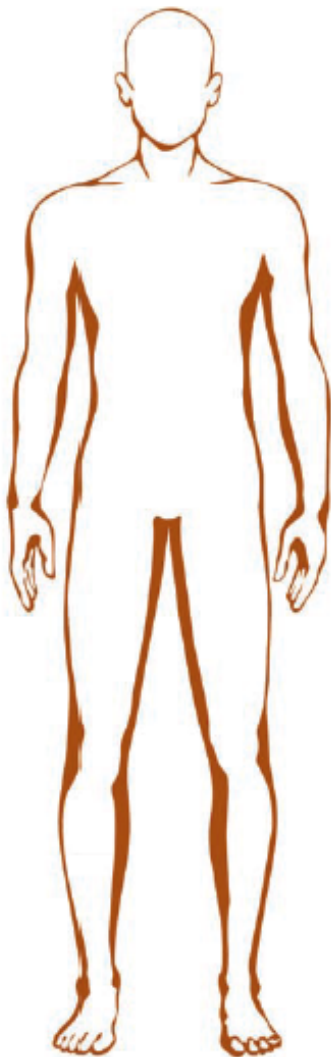
L'immunothérapie

- Les réponses thérapeutiques sont plus longues que celles enregistrées avec la chimiothérapie ou les thérapies ciblées



Un profil de toxicité spécifique

Chimiothérapie	Thérapies ciblées	Immunothérapie
<ul style="list-style-type: none">-Nausées Vomissements-Alopécie-Neutropénie-Neutropénie fébrile-Mucite...	<ul style="list-style-type: none">-Rash cutané-Syndrome main pied-HTA-Protéinurie-Troubles lipidiques-Hypo ou hyperthyroïdie-Pneumopathie-...	<p>Manifestations immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none">- hépatique- pulmonaire- digestive (diarrhée)- endocriniennes thyroïde, surrénale hypophyse- neurologique (GB, myasthénie,..)- cutanées- ...



OTHER

Immune-mediated adverse reactions, including ocular manifestations

The following clinically significant immune-mediated adverse reactions have occurred in patients receiving YERVOY

Blood and lymphatic

- hemolytic anemia

Cardiovascular

- angiopathy
- myocarditis
- pericarditis
- temporal arteritis
- vasculitis

Endocrine

- autoimmune thyroiditis

Eye

- blepharitis
- conjunctivitis
- episcleritis
- iritis
- scleritis
- uveitis

Gastrointestinal

- pancreatitis

Infectious

- meningitis

Musculoskeletal

- arthritis
- polymyalgia rheumatica

Renal and urinary

- nephritis

Respiratory

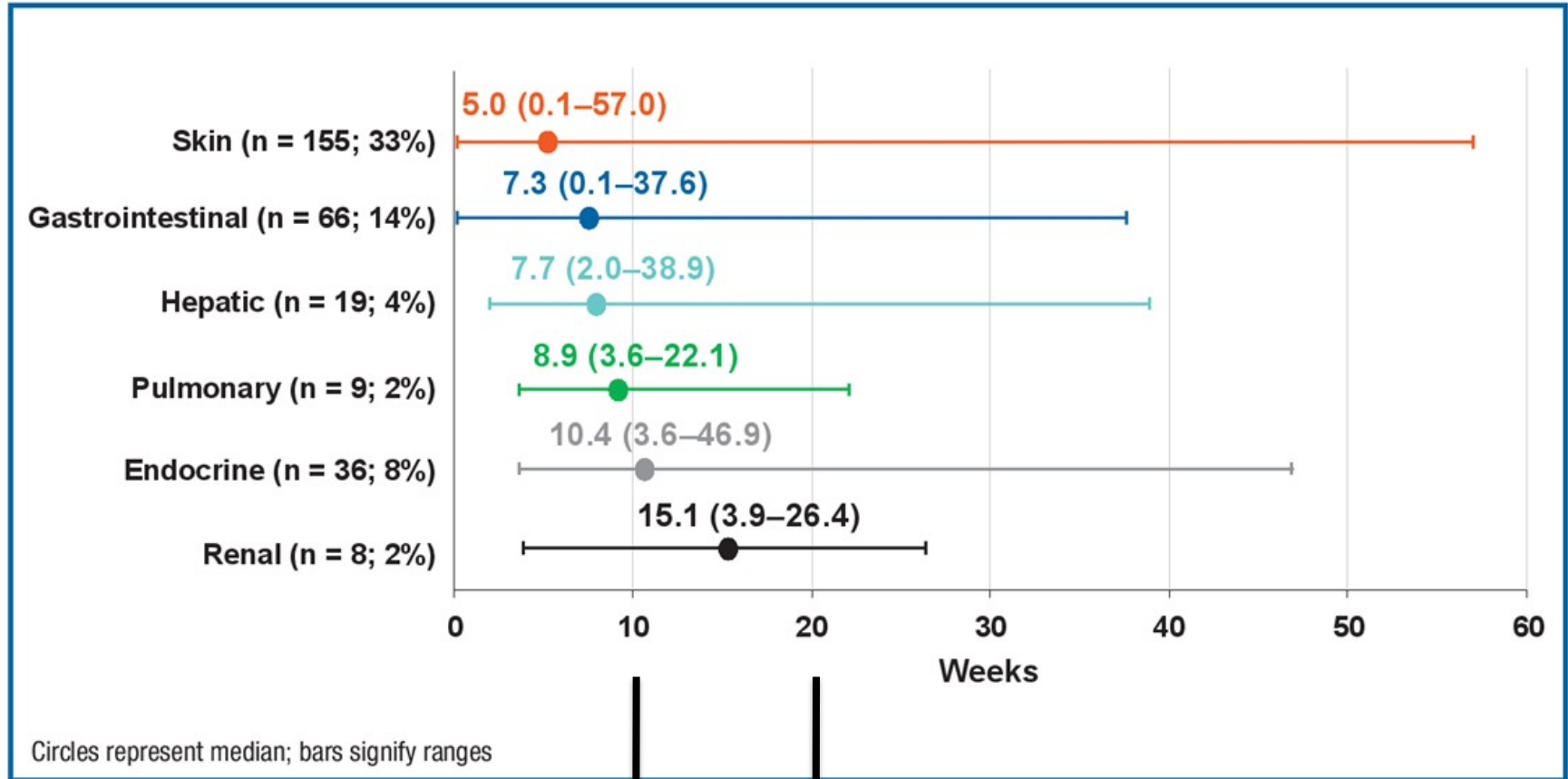
- pneumonitis

Skin

- psoriasis
- leukocytoclastic vasculitis

- Initiate systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent for severe immune-mediated adverse reactions
- Permanently discontinue YERVOY for
 - Clinically significant or severe immune-mediated adverse reactions
 - Inability to reduce corticosteroid dose to 7.5 mg prednisone or equivalent per day
 - Failure to complete full treatment course within 16 weeks from administration of first dose
- Administer corticosteroid eye drops to patients who develop uveitis, iritis, or episcleritis. Permanently discontinue YERVOY for immune-mediated ocular disease that is unresponsive to local immunosuppressive therapy

Délai d'apparition des toxicités



2,5 mois 5 mois

Nivolumab dans mélanomes avancés, étude poolée, tout grade (n = 574)

Toxicité des immunothérapies

- Association
 - Ipilimumab + Nivolumab
 - Pembrolizumab et Tremelimumab
 - Immunothérapie et thérapies ciblées
- Toxicités graves jusqu'à 50% si association

Problème de la gestion des toxicités de l'immunothérapie pour la ville et l'hôpital



Réseau Régional de Cancérologie

Missions

- Promotion et amélioration de la qualité en cancérologie
- Mise en place des recommandations régionales
- Aide à la formation des professionnels de santé
- Lien ville-Hôpital
- Parcours patient

→ Améliorer la qualité de la prise en charge du patient



Réseau régional de Cancérologie d'Aquitaine

- Groupes de travail
- Recommandations régionales sur la gestion des toxicités

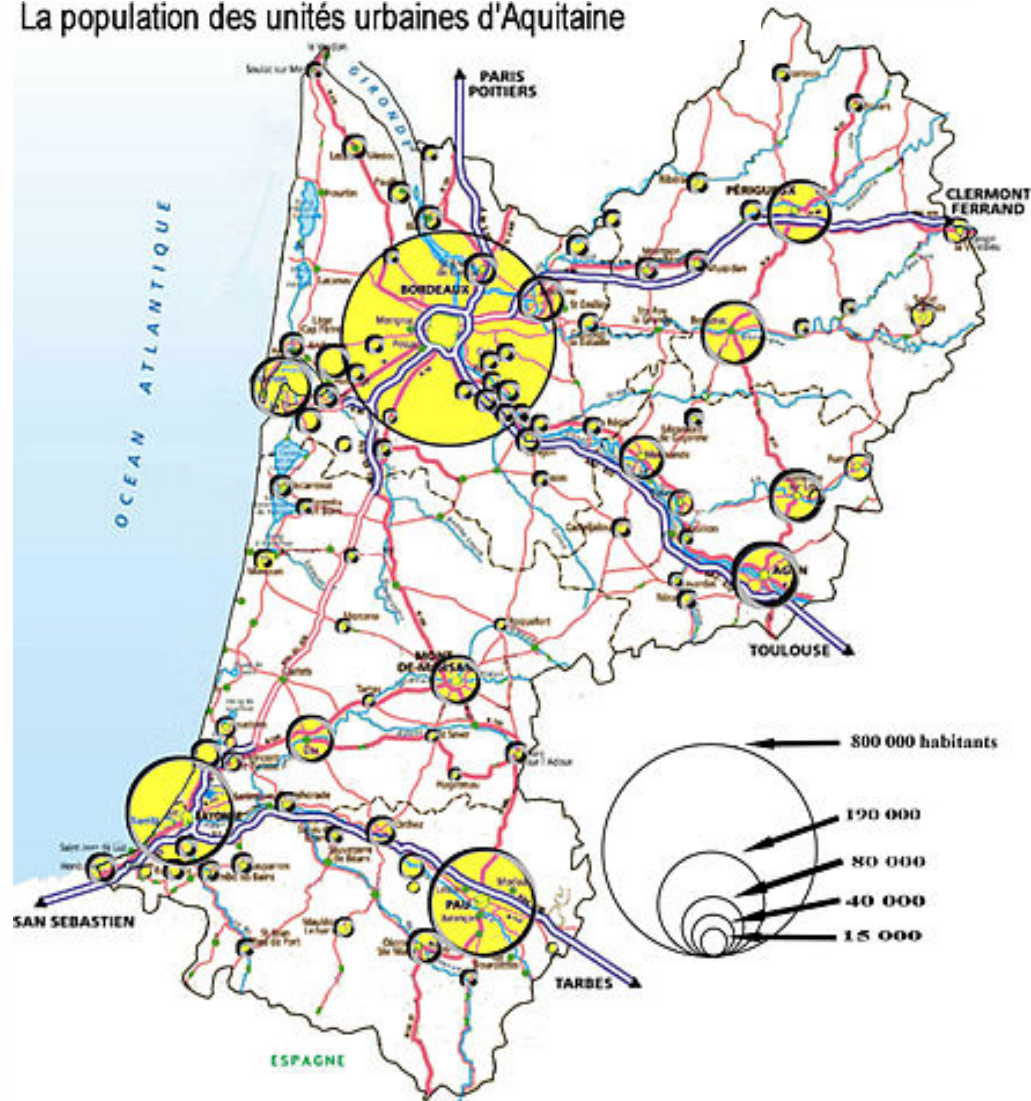
La prise en charge précoce pourrait limiter la sévérité ou l'aggravation de la toxicité auto-immune

- Annuaire de référents régionaux pour gestion des toxicités graves



Aquitaine

La population des unités urbaines d'Aquitaine



Groupe de travail

Habituel

- Oncologues, onco-dermatologues
- Hématologues
- Radiothérapeutes
- Onco-pneumologues
- Pharmaciens de ville et institution
- Médecins traitants

Non habituel

- Spécialistes d'organe (non onco)
 - Pneumologues, endocrinologues, neurologues, ophtalmo, hépato...
 - Référents régionaux ?
- Urgentistes et réanimateurs
- HAD/SSR
- IDE...
- Préservation fertilité
- Patients ?



40 inscrits au GTR

NOM	PRENOM	SPECIALITE	ETABLISSEMENT	VILLE
AUDEMAR	Franck	Gastro-entérologie et hépatologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
BEYLOT-BARRY	Marie	Dermatologie et vénéréologie	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
BISCAY	Pascal	Médecine interne	Hôpital Saint André	BORDEAUX
BREILH	Dominique	Pharmacie hospitalière	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
CHARLANNE	Hilaire	Médecine interne	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
CONRI	Vanessa	Gynécologie (fertilité)	Hôpital Pellegrin	BORDEAUX
DASTE	Amaury	Oncologie médicale	Hôpital Saint André	BORDEAUX
DEBELLEIX	Christophe	Radiothérapie	Centre d'oncologie médicale et radiothérapie de Tivoli	BORDEAUX
DEMANGE	Clément	Pharmacie officine	Pharmacie Demange	BENESSE MAREMNE
DEMARSY	Delphine	Endocrinologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
DEVAUX	Suzanne	Dermatologie et vénéréologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
DOHOLLOU	Nadine	Oncologie médicale	SARL Radiothérapie Bordeaux Nord	BORDEAUX
DONAMARIA	Catherine	Pharmacie hospitalière	Institut Bergonié	BORDEAUX
DUGUEY-CACHET	Odile	Coordination 3C	Institut Bergonié	BORDEAUX
DUTRIAUX	Caroline	Dermatologie et vénéréologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
FERRARI	Sylvie	Pharmacie hospitalière	Hôpital de Pau	PAU
FLABEAU	Olivier	Neurologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
FORESTIER	Catherine	Pharmacie officine	Pharmacie Chasserat	SANGUINET
FOSSOYEUX	Emmanuelle	Pharmacie officine	Pharmacie Saint Esprit	BAYONNE
GARRIDO	Olivier	IDEC	Institut Bergonié	BORDEAUX
GERARD	Mélanie	Pharmacie hospitalière	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
GOSSELIN	Bérangère	Pharmacie hospitalière	Hôpital Layné	MONT DE MARSAN
GOUX	Jean-Baptiste	Pharmacie officine	Pharmacie Goux	SAINT PALAIS
GROSS-GOUPIL	Marine	Oncologie médicale	Hôpital Saint André	BORDEAUX
GUISSET	Olivier	Réanimation médicale	Hôpital Saint André	BORDEAUX
HAISSAGUERRE	Magalie	Endocrinologie	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
HERRADOR	Cécile	Pharmacie hospitalière	SSR Châteauneuf	LEOGNAN
KIND	Michèle	Radio-diagnostic et imagerie médicale	Institut Bergonié	BORDEAUX
LEMARCHAND	Alain	Médecine générale	Cabinet privé	BORDEAUX
LE MOULEC	Sylvestre	Oncologie médicale	Institut Bergonié	BORDEAUX
MARTI	Pierre	Oncologie médicale	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
PAPAXANTHOS	Aline	Gynécologie (fertilité)	CECOS	BORDEAUX
PHAM-LEDARD	Anne	Dermatologie et vénéréologie	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
PREY	Sorilla	Dermatologie et vénéréologie	Hôpital Saint André	BORDEAUX
QUIVY	Amandine	Oncologie médicale	Hôpital Saint André	BORDEAUX
SABATINI	Marielle	Pneumologie	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
SEVILLA	Anne	Médecin SOS	Centre Hospitalier de la Côte Basque	BAYONNE
SMITH	Denis	Oncologie médicale	Hôpital Saint André	BORDEAUX
VEILLON	Rémi	Oncologie médicale	Hôpital Haut Lévêque	PESSAC
VINCENT-CANTINI	Isabelle	Pharmacie hospitalière	Polyclinique Bordeaux Nord	BORDEAUX



Répartition par spécialité et par établissement

Spécialité	Nombre
Oncologie médicale	8
Pharmacie hospitalière	7
Dermatologie et vénéréologie	5
Pharmacie officine	4
Gynécologie (fertilité)	2
Médecine interne	2
Endocrinologie	2
Médecine générale	1
IDEC	1
Médecin SOS	1
Gastro-entérologie et hépatologie	1
Radio-diagnostic et imagerie médicale	1
Pneumologie	1
Radiothérapie	1
Coordination 3C	1
Réanimation médicale	1
Neurologie	1
Total	40

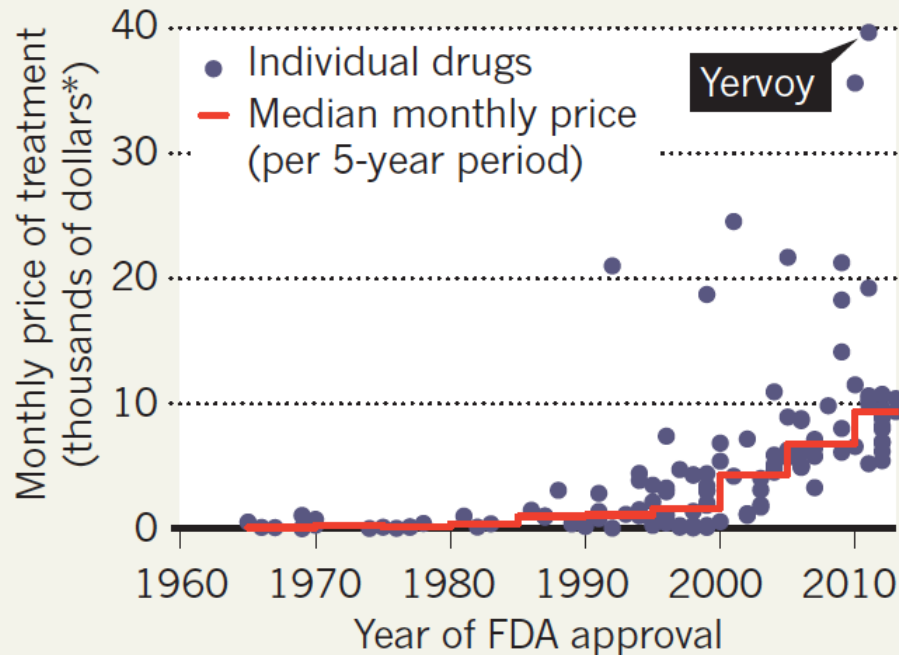
Etablissement	Nombre
Centre Hospitalier de la Côte Basque	9
Hôpital Saint André	8
Hôpital Haut Lévéque	5
Institut Bergonié	5
Polyclinique Bordeaux Nord	1
CECOS	1
Pharmacie Saint Esprit	1
Pharmacie Demange	1
Hôpital de Mont de Marsan	1
Pharmacie Chasserat	1
Hôpital de Pau	1
Centre d'oncologie médicale et radiothérapie de Tivoli	1
SSR Châteauneuf	1
Cabinet privé	1
SARL Radiothérapie Bordeaux Nord	1
Pharmacie Goux	1
Hôpital Pellegrin	1
Total	40



Toxicité financière ?

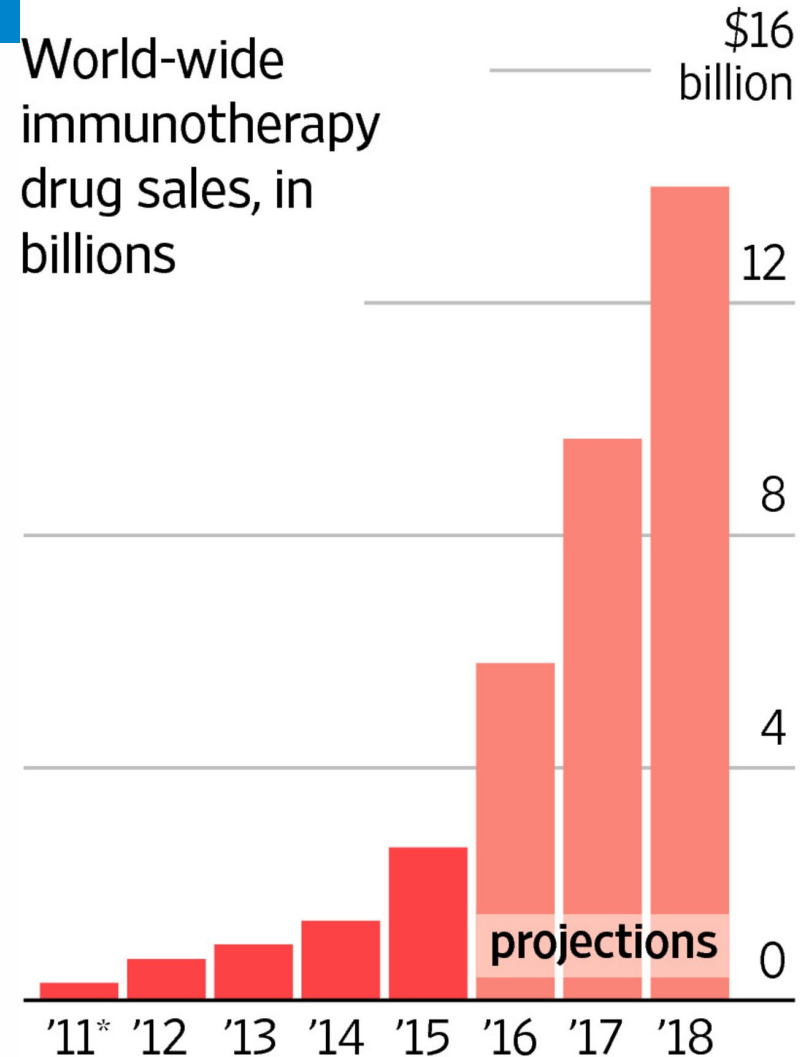
STIFF MEDICINE

The cost of treating cancer is surging, with immunotherapies at the fore.



On the Rise

World-wide immunotherapy drug sales, in billions



the first of this type of immunotherapies, first approved in 2011

Sources: Leerink Partners

THE WALL STREET JOURNAL.

RCA et OMEDIT*

- RCA associé avec l'Omedit Aquitaine Guadeloupe
- Pertinence, bon usage et gestion des toxicités
- Annuaire des essais thérapeutiques



*Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Approche selon deux axes

- **Elaboration de recommandations de prise en charge** pour chaque type de toxicité: pulmonaire, digestive, endocrinienne, cutanée et rares
 - 5 groupes avec 1 ou 2 coordinateurs

- **Adaptées au parcours patient**

En ville

Patient

Médecin traitant

Pharmacien d'officine

Paramédical

En institution

Services

Urgences

Groupe ville-hôpital

- **Populations particulières (âgée, préservation, RT)**
- **Veille bibliographique**

CHECKLIST/Surveillance

- Cliniques:
 - Diarrhées, colite, douleurs abdominales, sang/mucus selles
 - Rash, prurit
 - Dysthyroïdie
 - Hypotension, déshydratation, asthénie
 - Pneumopathie
- Biologiques:
 - TSH
 - Ionogramme sanguin
 - Bilan hépatique
 - Fonction rénale



Groupe Ville-Hôpital

- Communication
 - Fiches professionnel de santé et patient
 - Courrier type pour médecin traitant
- Carnet conciliation médicamenteuse
- Présentation homogène des recommandations



Toxicité cutanée

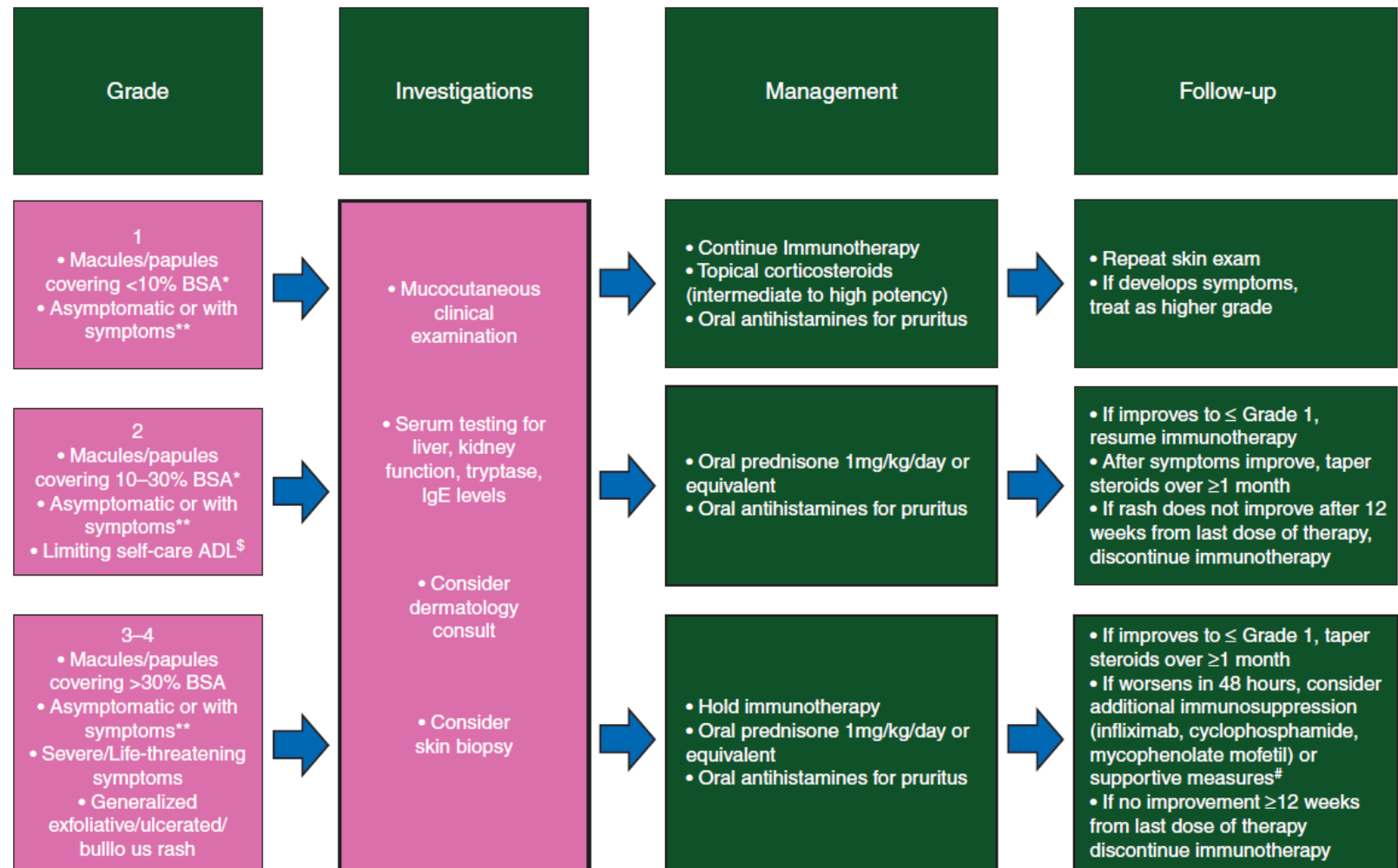
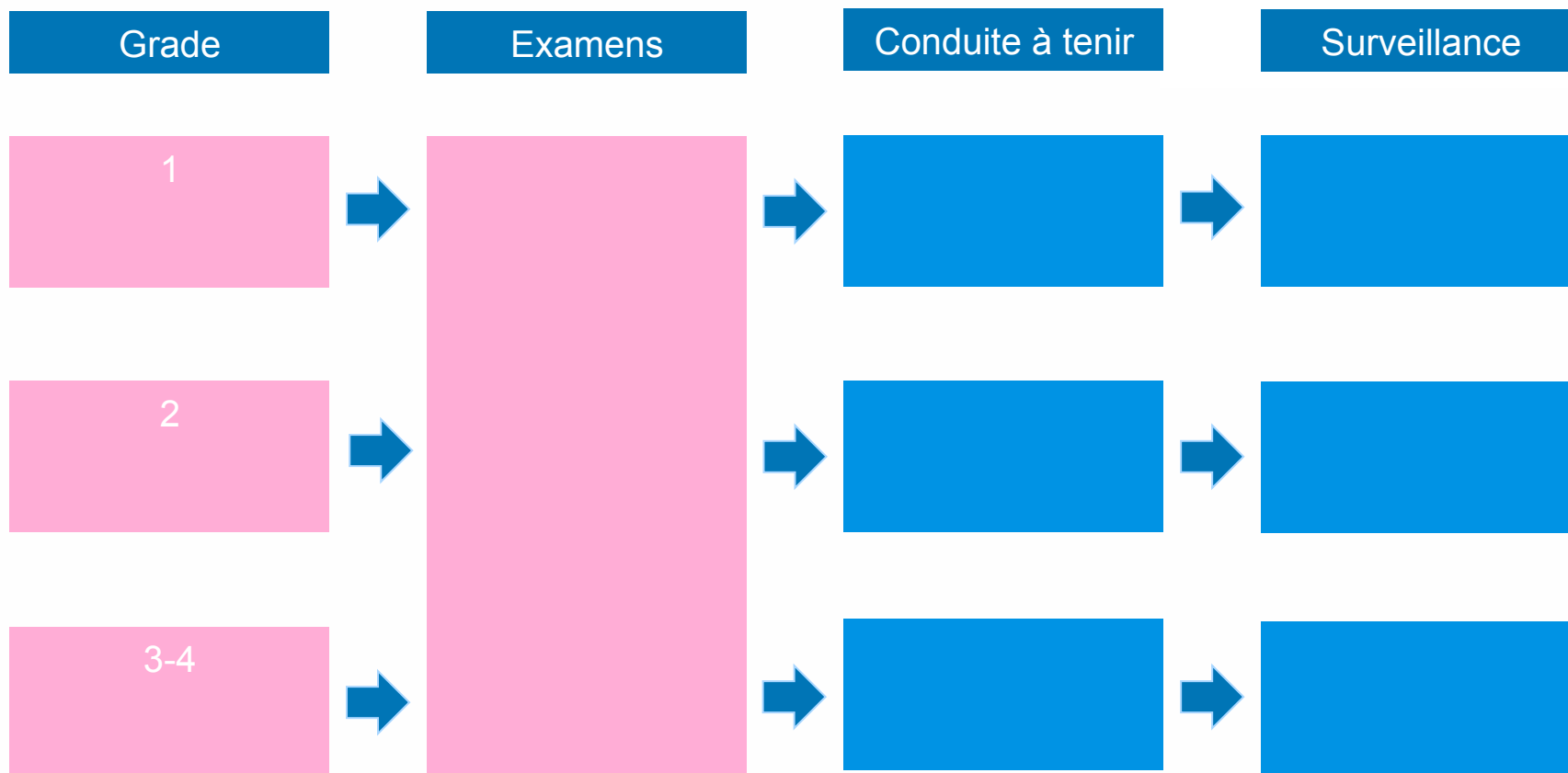


Figure 1. Adapted management algorithm for skin rash with immune checkpoint blockade. *BSA, body surface area, **Symptoms as per CTCAE version 4.0. For example: pruritus, burning and skin tightness. ^{\$}Additional supportive measures: this denotes the use of, for example, prophylactic antibiotics and management in the burns unit.

Toxicité ...



Aide logistique du RCA

- Bibliographie sur plateforme commune
- Etats des lieux des supports existants
- Téléconférences-Réunions présentiellees



Appel à experts

**Oncologues, pneumologues, dermatologues, endocrinologues,
neurologues, hépato-gastro-entérologues, médecins internistes**

**pour l'élaboration de recommandations sur la prévention et la gestion des
effets indésirables des anticancéreux suivants :**

nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab

Clôture de l'appel le 21 octobre 2016

L'Institut national du cancer (INCa) constitue un groupe de travail pluridisciplinaire pour l'élaboration de recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des immunothérapies spécifiques anti-PD1 et anti-CTLA4.

Ces recommandations doivent permettre de garantir une gestion de ces toxicités qui soit homogène sur l'ensemble du territoire et à tout moment de la prise en charge, en tenant compte du rôle des différents professionnels de santé.

Ce travail, reposant sur l'analyse des données de la littérature et le recours à l'avis d'experts, présentera, par molécule et par type d'effets indésirables, les éléments cliniques, biologiques et radiologiques adaptés au suivi des patients recevant une molécule anticancéreuse ainsi que les mesures préventives pour éviter l'apparition de ces toxicités et la conduite à tenir en cas de toxicité avérée.

Il s'agira d'une description non exhaustive des effets indésirables mais centrée sur ceux qui nécessitent une prise en charge spécifique (en termes de prévention, de suivi ou de gestion), compte tenu en particulier de leur fréquence élevée ou de leur gravité particulière.

Il s'attachera également à expliciter dans la mesure du possible la façon dont les actions de soins des professionnels de santé de ville s'articulent avec celles des équipes hospitalières, en particulier des spécialistes en cancérologie.

3.4. Composition du groupe de travail et du panel de relecteurs

Composition du groupe de travail :

- Oncologues médicaux (3 experts)
- Pneumologues (2 experts)
- Dermatologues (2 experts)
- Endocrinologue (1 expert)
- Neurologue (1 expert)
- Gastro-entérologue (1 expert)
- Médecin interniste (1 expert)
- Médecin généraliste (1 expert)
- Pharmacovigilant (1 expert)
- Pharmacien (1 expert)

Des représentants de l'ANSM seront également invités à participer aux discussions du groupe de travail.

Recrutement:

Les experts seront identifiés par plusieurs canaux :

- Sollicitation des sociétés savantes et groupes de travail en cancérologie de ces sociétés savantes (notamment SFC, SPLF-GOLF, SFD-GCC...);
- Appels à experts publiés sur le site de l'INCa.

- Avec la volonté des professionnels de santé



ROSE

MAGAZINE

OFFERT
N°9
AUTOMNE-HIVER
2015-2016

RIRE
THÉRAPIE

DÉLICES
EXPRESS

CHANT
LIBRE

EN MODE
DORE

MARINE
DE NICOLA
*“La maladie
m'a fait
grandir”*

Spécial fêtes
**FAITES-
VOUS
PLAISIR!**

WWW.ROSEMAGAZINE.FR



érogologie d'Aquitaine

un traitement RÉVOLUTIONNAIRE

LES MÉDECINS FONDENT
DE GRANDS ESPOIRS
SUR CES NOUVEAUX
TRAITEMENTS QUI
STIMULENT LE SYSTÈME
IMMUNITAIRE DU
PATIENT. POUR L'INSTANT,
LES RÉSULTATS LES PLUS
VISIBLES CONCERNENT
LE MÉLANOME ET LE
CANCER DU POU MON.

PAR PIERRE BIENVAULT
ILLUSTRATIONS EMMANUEL ROMEUF

L'idée de départ est simple : utiliser l'immunité du patient pour lutter contre le cancer. C'est ce qu'on appelle l'immunothérapie, un traitement qui, aujourd'hui, fait parler de lui dans le monde du cancer. « *révolution* », affirment même certains médecins enthousiastes du congrès organisé début juin à Chicago, aux États-Unis. Comme l'an passé, l'immunothérapie a été au cœur de ce grand rendez-vous annuel de la recherche en oncologie mondiale. Il est vrai que ce traitement a permis d'obtenir certains résultats spectaculaires, en particulier dans le mélanome, le cancer de la peau. « *Un peu moins* », dans le cancer du poumon, « *un peu plus* », dans le cancer du côlon. « *des résultats très encourageants et réels, mais il faudra attendre dix ans pour savoir véritablement s'il s'agit ou non d'une révolution thérapeutique* », explique le Dr Delpont, oncologue médical à l'Institut Curie. Dans un premier temps, voici déjà ce qui est accessible en France, de manière très

QU'EST-CE QUE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE?

C'est une sorte de forteresse interne à chaque individu de mieux lutter contre les infections et les maladies. Quand il y a un corps étranger potentiellement



Paris Match | Actu | Santé

Immunothérapie avancées en car

Nouveaux succès de l'immunothérapie face au mélanome


Actualité > Santé

Trois nouveaux essais cliniques permettent de marquer des points face à un cancer de la peau très agressif et au pronostic jusqu'ici très sombre.

SOURCE AFP

Publié le 02/06/2014 à 15:39 | Le Point.fr

Paris Match | Publié le 26/07/2016 à 09h07

Par  **Sabine de La Brosse**



ABONNEZ-VOUS À PARTIR DE 1€



Encore désarmés il y a quelques années contre le mélanome, cancer très agressif de la peau, les cancérologues continuent à marquer des points contre cette maladie grâce à l'immunothérapie, selon les résultats de trois nouveaux essais cliniques





Comprendre l'Immuno-Oncologie

Ou comment mobiliser son propre système de défenses
pour lutter contre le cancer



Bristol-Myers Squibb



Immuno-Oncologie

ONCRR15NP07589-01 11/2015 – © BMS Company – tous droits réservés

érologie d'Aquitaine

Anti-PD-1 et PD-L1

