

# L'immunothérapie en cancérologie

Marie Anquetil

Pharmacien

CH Niort

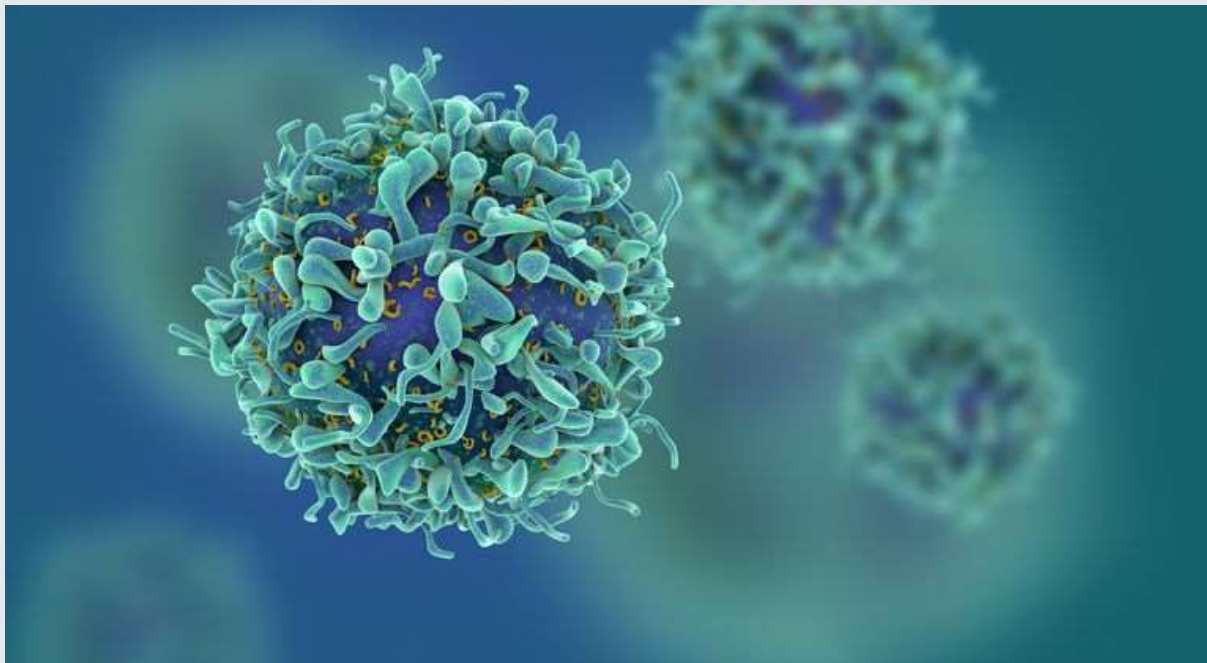
19 Mars 2019

# Plan

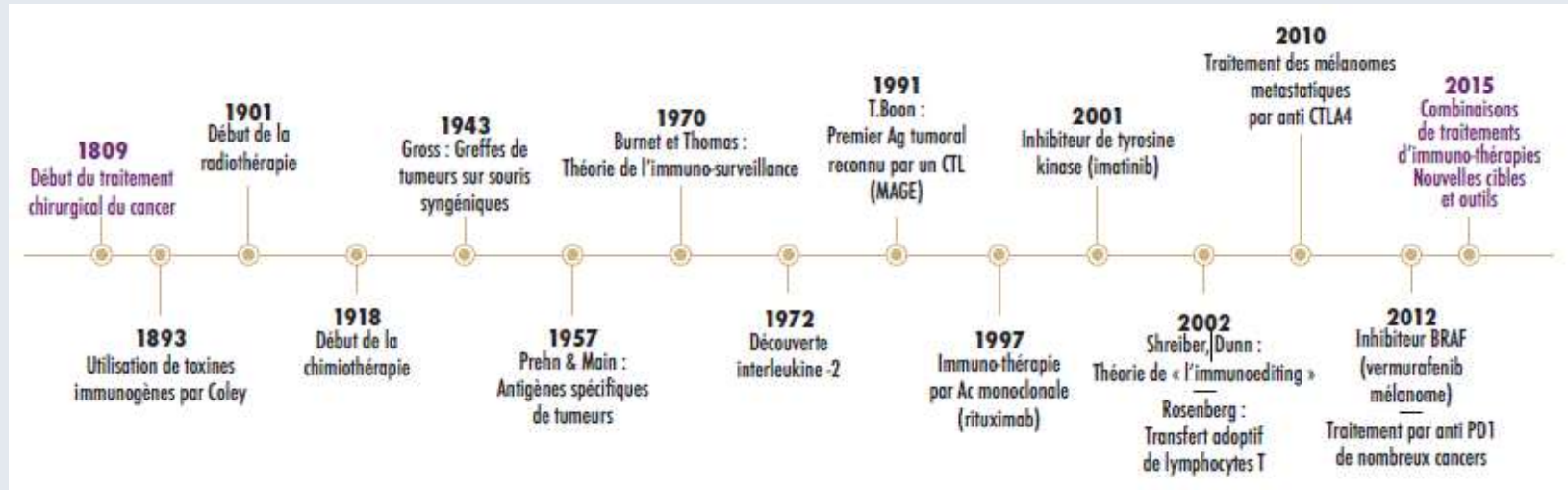
- **Historique**
- **Mode d'action**
- **Molécules /Indications**
- **Résultats**
- **Effets secondaires**
- **Perspectives**

# Définition



L'*immunothérapie* est une méthode de traitement consistant à modifier les réactions immunitaires de l'organisme.



# Historique



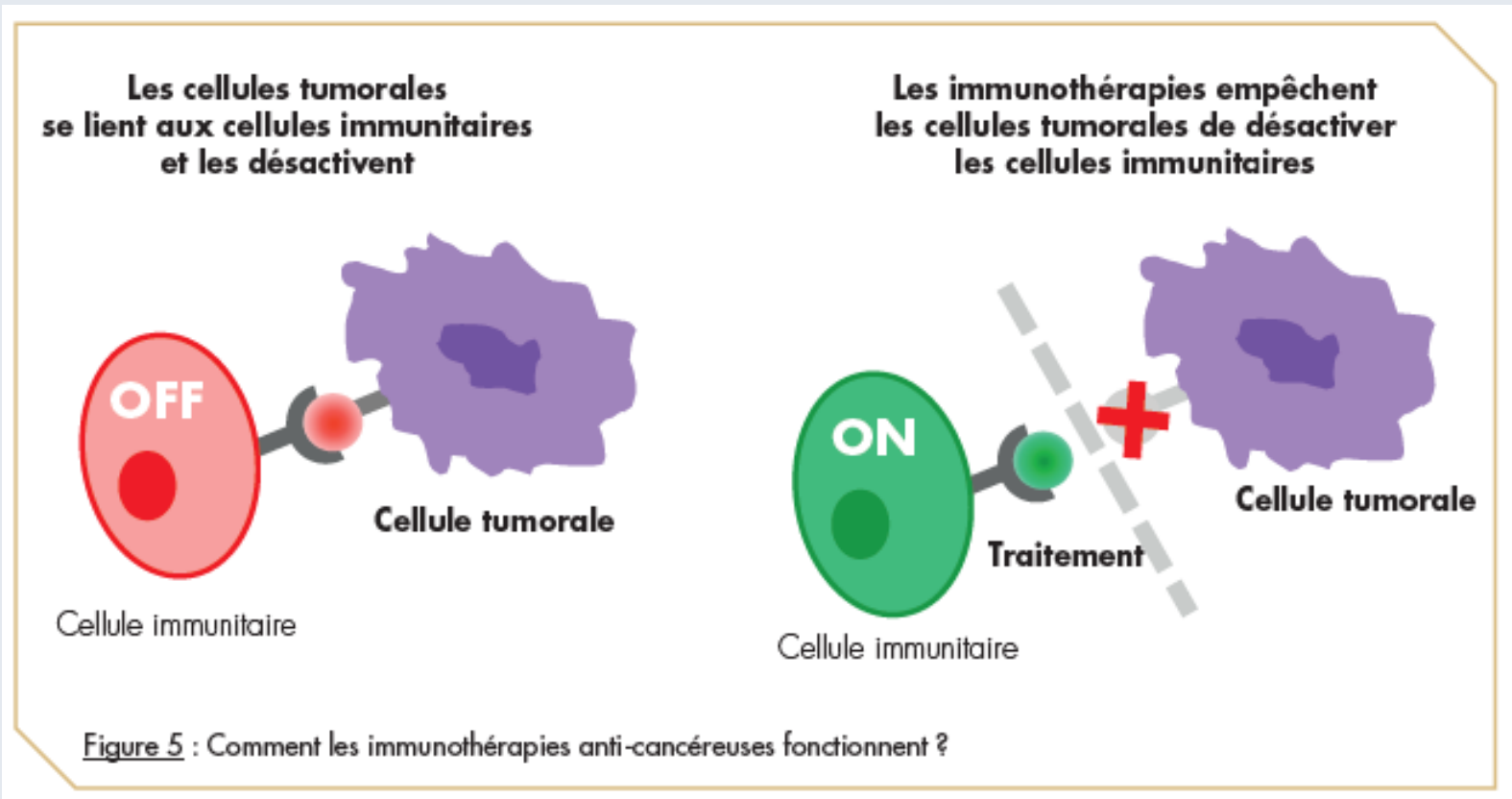
# Prix Nobel de médecine

- Prix Nobel de médecine 2018
- *Découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative*
- Tasuku Honjo (  ) : anticorps anti PD-1
- James Allison (  ) : anticorps anti CTLA-4



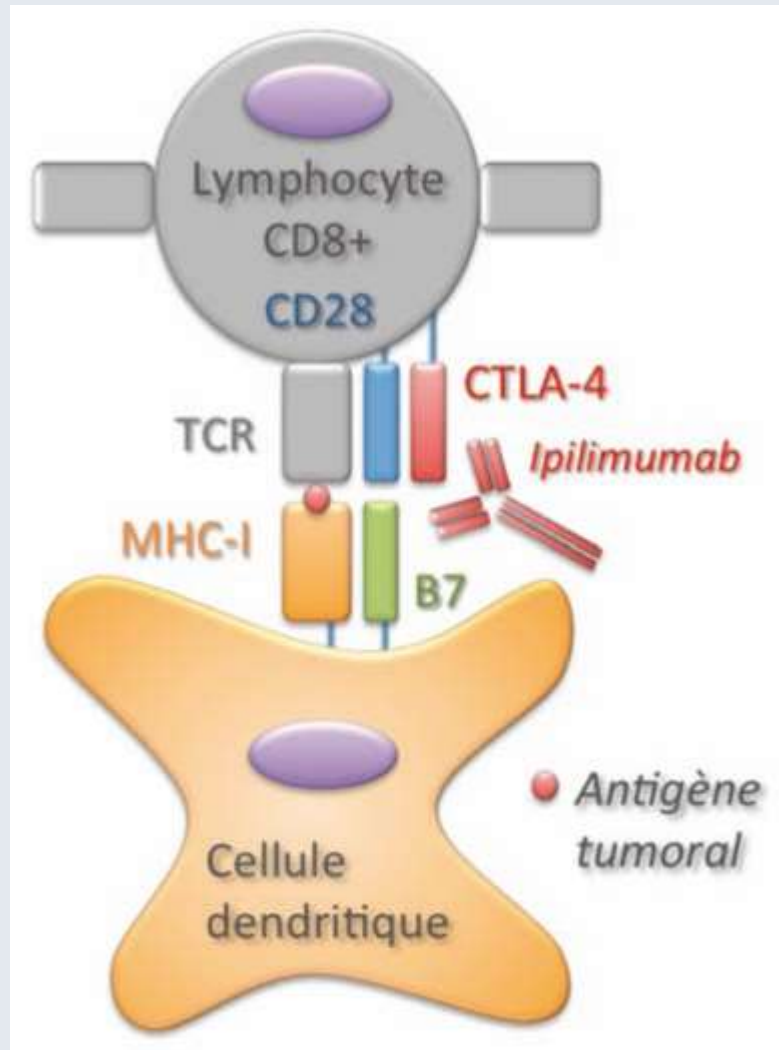
# Mode d'action

- « Check points inhibitors » ou inhibiteurs des points de contrôle



# LES ANTI CTLA4

# Mode d'action





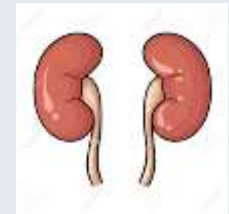
# Ipilimumab (YERVOY)



- **Indications :**

- **Mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) chez les adultes
- *Radiation de la liste en sus le 01/03/2018*

**Carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1ère ligne**, en association au nivolumab. (AMM 11/01/19)



- *Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus*

# Ipilimumab (YERVOY)

- **Posologie** : 3 mg/kg toutes les 3 semaines.
- Maximum 4 doses
- **Forme** : Solution prête à l'emploi. Flacons de 50 mg et 100 mg
- Administration avec un filtre 0.2 microns



LES ANTI PD1 / PDL1

# Mode d'action

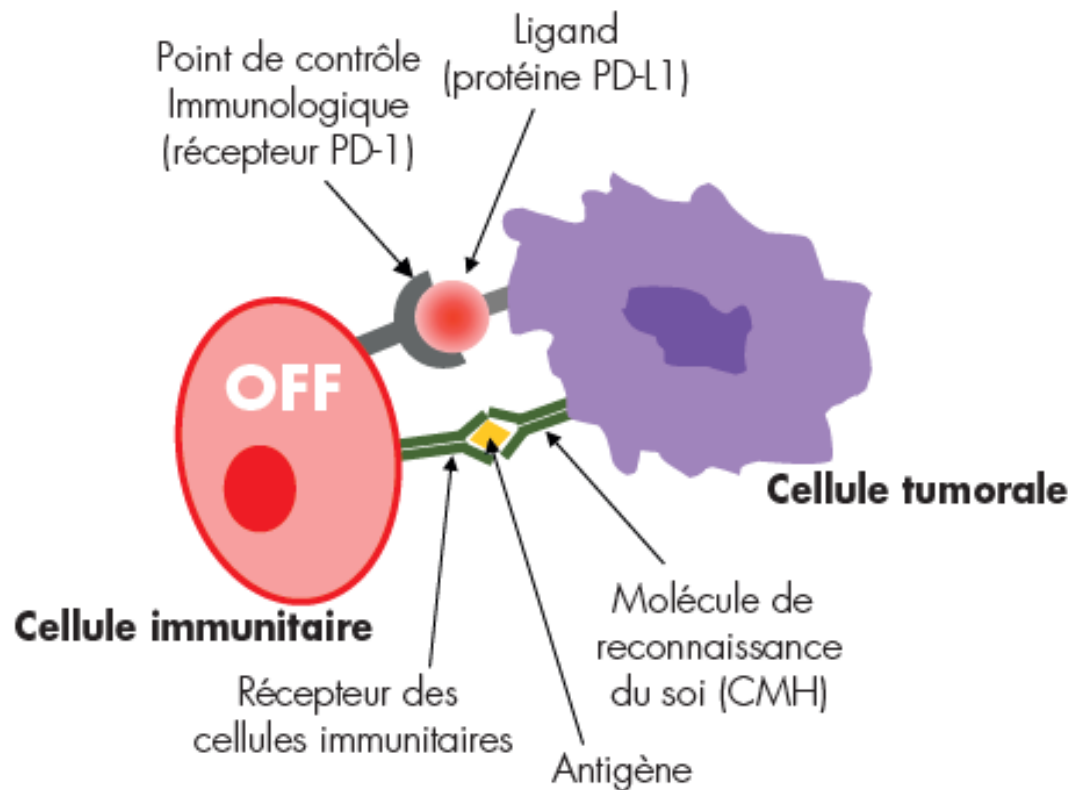
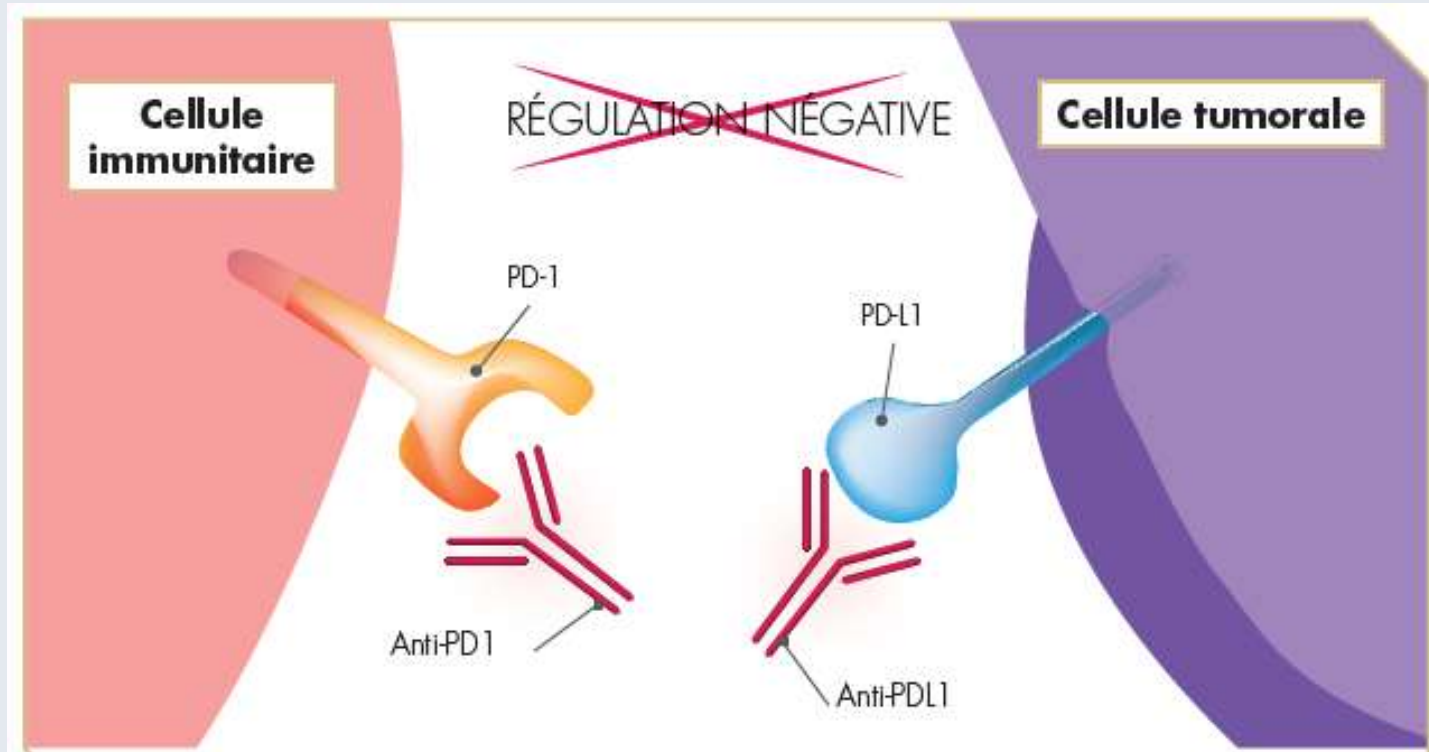


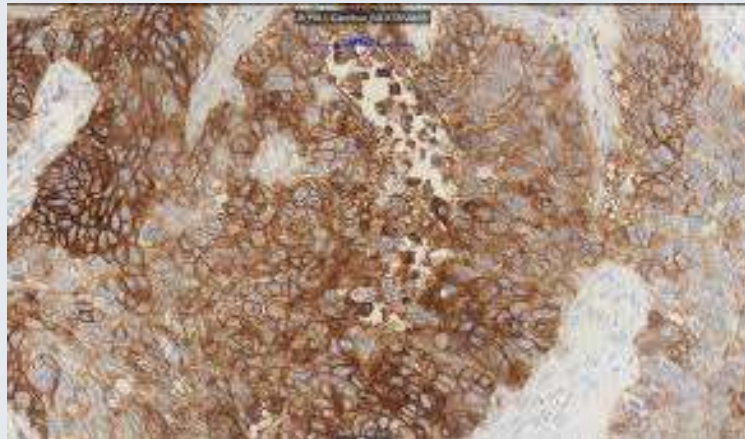
Figure 4 : Désactivation des cellules immunitaires par les cellules tumorales

# Mode d'action



# Recherche du marqueur PDL-1

- Certaines indications sont sous conditions de présence de marqueur PDL-1
- **BIOPSIE**
- -> Évaluation de l'**expression de PD-L1** (%) en immunohistochimie (IHC) : score de proportion tumorale (TPS)



# Nivolumab (OPDIVO)

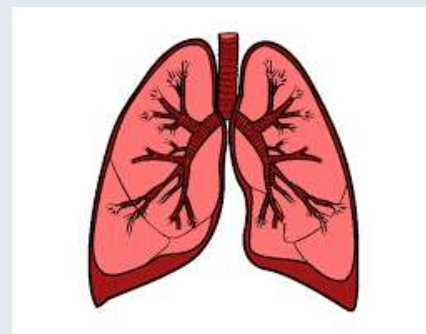
Anti-PD1



- Indications :

- **Mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) de l'adulte, en **monothérapie**. (AMM Juin 2015)
- **Mélanome avancé** (non résecable ou métastatique) de l'adulte, en **association à l'ipilimumab** (AMM Mai 2016)
- *Uniquement en L1 chez l'adulte avec un ECOG 0 ou 1 dont la tumeur est **B-RAF non muté**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une **administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale***
- **Mélanome** chez l'adulte avec **atteinte des ganglions lymphatiques** ou **maladie métastatique** et ayant subi une résection complète : traitement **adjuvant** en monothérapie (AMM Juillet 2018)
- ***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***

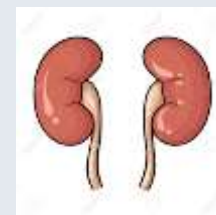
# Nivolumab (OPDIVO)



- **Indications :**

- **Cancer bronchique** non à petites cellules de type épidermoïde ou non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (**2<sup>ème</sup> ligne**) (AMM Juillet 2015 / Avril 2016)

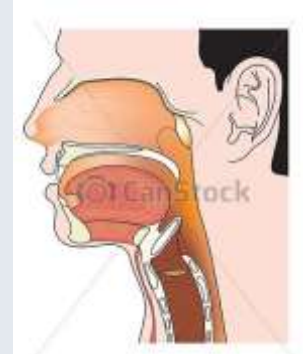
- **Carcinome à cellules rénales** avancé en monothérapie après un traitement antérieur (**2<sup>ème</sup> ligne**) (AMM Avril 2016)



- ***Uniquement** dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires **après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF***
- **Carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1<sup>ère</sup> ligne**, en association à l'ipilimumab. (AMM 11/01/2019)
- ***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***



# Nivolumab (OPDIVO)



- **Cancer épidermoïde de la tête et du cou** en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine( **2<sup>ème</sup> ligne**) traitement en **monothérapie** chez l'adulte
- (AMM Avril 2017)
  
- **Lymphome de Hodgkin** classique en rechute ou réfractaire chez l'adulte **après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin** (AMM Novembre 2016)
- ***Non pris en charge sur la liste en sus***
  
- **Carcinome urothélial** localement avancé non résécable ou métastatique en monothérapie chez l'adulte, après **échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine**
- ***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***

# Nivolumab (OPDIVO)

- **Anticorps Anti PD1**
- **Posologie** : 240 mg toutes les 2 semaines ou 480mg toutes les 4 semaines (rein, mélanome)
- Auparavant 3 mg/kg
- **Forme** : **Solution prête à l'emploi**
- flacons de 100 mg et 40 mg (bientôt flacons de 240 mg)
- Administration avec un filtre 0.2 microns



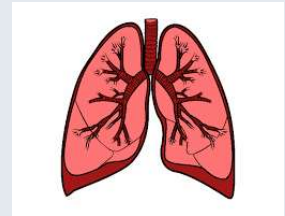
# Pembrolizumab (KEYTRUDA)

- **Anticorps Anti PD1**
- **Indications :**
- **Mélanome avancé** (non résecable ou métastatique), **en monothérapie** chez les adultes. (AMM Juillet 2015)
  
- **Mélanome de stade III** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les patients adultes ayant eu une résection complète (AMM Décembre 2018)
- ***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***



# Pembrolizumab (KEYTRUDA)

- **Indications Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**
- **CBNPC localement avancé ou métastatique, PDL1+** (TPS $\geq$ 1%), en monothérapie chez l'adulte ayant reçu **au moins une chimiothérapie antérieure (2<sup>ème</sup> ligne)**. Un traitement anti-EGFR/inhibiteur d'ALK doit également avoir été reçu pour les patients présentant ces types de mutation (AMM Juillet 2016)
- **CBNPC métastatique en 1<sup>ère</sup> ligne**, traitement en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur **exprime PD-L1** avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq$ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (AMM Janvier 2017)
- **CBNPC non épidermoïde, métastatique de l'adulte, ALK et EGFR non mutés, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association au pemetrexed et à un sel de platine (AMM Septembre 2018)**
- ***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***



# Pembrolizumab (KEYTRUDA)



**Carcinome épidermoïde de la tête et du cou** (HNSCC) récurrent ou métastatique, traitement en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur exprime **PD-L1 avec un TPS  $\geq$  50%** et est en **progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2<sup>ème</sup> ligne)** (AMM Septembre 2018)

***Non agréé aux collectivités, non pris en charge sur la liste en sus***



**Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** chez l'adulte **ayant reçu un traitement** par sels de platine, en monothérapie (2<sup>ème</sup> ligne) (AMM Août 2017)

***Non pris en charge sur la liste en sus***



**Lymphome de Hodgkin classique** (LHc) en rechute ou réfractaire en **monothérapie** chez l'adulte après une greffe de cellules souches (GCS) autologue et un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou chez l'adulte non éligible à une greffe et après traitement par brentuximab vedotin (AMM Mai 2017)

- ***Non pris en charge sur la liste en sus***

# Pembrolizumab (KEYTRUDA)

- **Posologie** : 200 mg toutes les 3 semaines
- (Auparavant 2 mg/kg)
- **Forme** : Flacons de 100 mg : solution prête à l'emploi
- Flacons de 50 mg : poudre à reconstituer
- Administration avec un filtre 0.2 microns



# Durvalumab IMFINZI

- **Anticorps monoclonal anti PDL-1**
- **CBNPC** localement avancé, non opérable, chez l'adulte dont les tumeurs expriment **PD-L1  $\geq$  1%** des cellules tumorales et dont la maladie **n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine.**
- ***10 mg/kg toutes les 2 semaines***
- **Forme** : solution prête à l'emploi
- Flacons de 500 mg et de 120 mg
- Administration avec un filtre 0.2 microns
- Pris en charge selon le dispositif post-ATU



# Cemiplimab (LIBTAYO)



- ATU
- Anticorps anti PDL-1
- **Carcinome épidermoïde cutané** (CEC) localement avancé ou métastatique, en impasse thérapeutique, inéligible à la chirurgie ni à la radiothérapie
- A partir de la **2<sup>e</sup> ligne** ou inéligible au platine
- **Posologie** : 3 mg/kg toutes les 3 semaines
- **Forme** : solution prête à l'emploi. Flacons de 350 mg
- Administration avec un filtre 0.2 microns



# Atezolizumab (TECENTRIQ)

- Anticorps Anti PDL-1
- **Cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (**2<sup>ème</sup> ligne**), en **monothérapie**. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu préalablement une thérapie ciblée (AMM Septembre 2017)
- Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en monothérapie : après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5\%$

# Atezolizumab (TECENTRIQ)

- **Posologie** : 1200 mg toutes les 3 semaines
- **Forme** : Solution prête à l'emploi. Flacons de 1200 mg
- Administration avec un filtre 0.2 microns optionnelle



# Avelumab (BAVENCIO)

- **Carcinome à cellules de Merkel métastatique** chez l'adulte, en progression après **au moins une ligne** de chimiothérapie, traitement en monothérapie.
- Anticorps Anti PDL-1
- **Posologie** : 10 mg/kg toutes les 2 semaines
- **Forme** : solution prête à l'emploi. Flacons de 200 mg
- Administration avec un filtre 0.2 microns
- Pris en charge selon le dispositif post-ATU



# RESULTATS

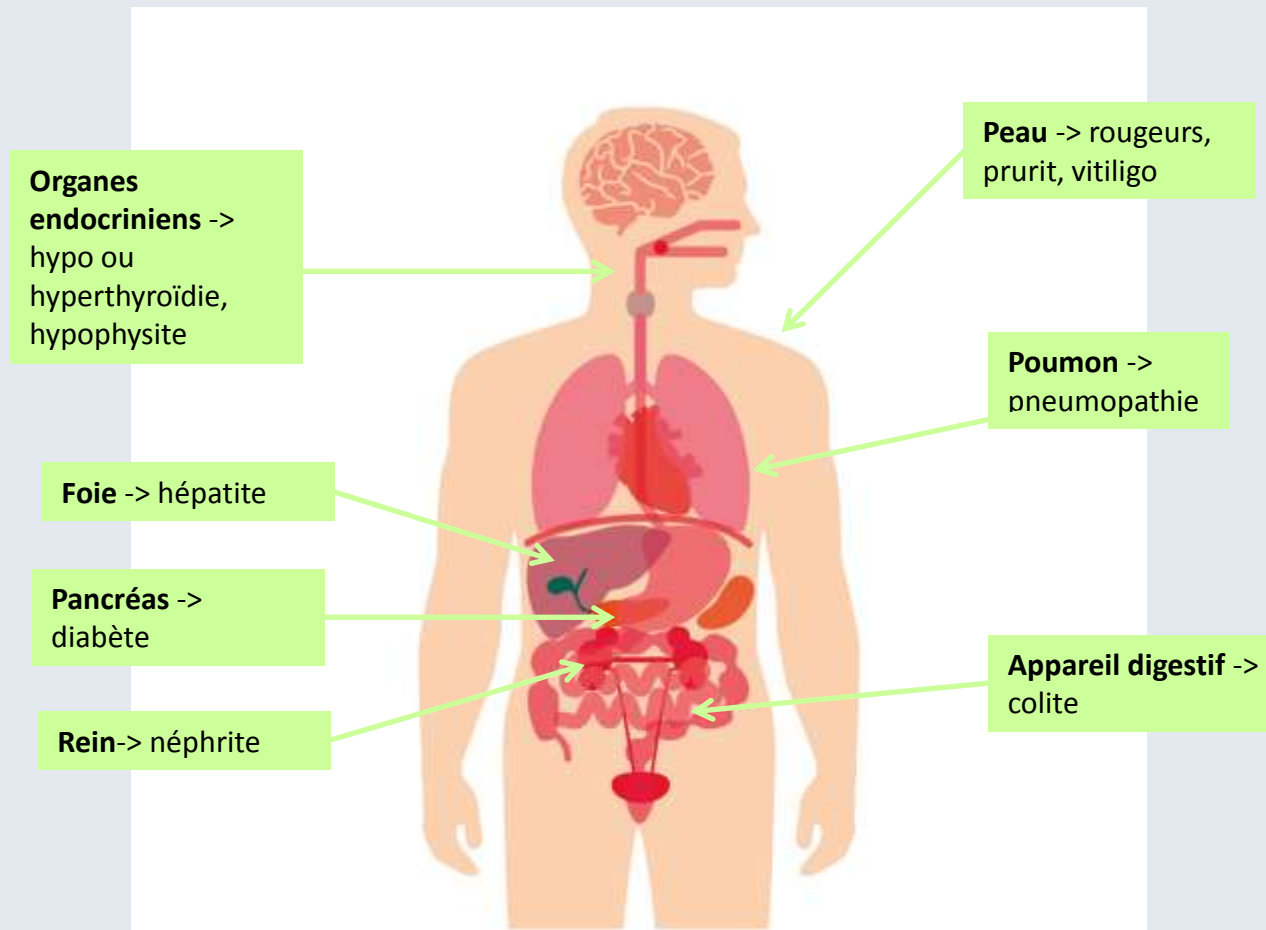
# Résultats

- Environ **40% de patients répondeurs** dans le mélanome
- **20 à 40 % de répondeurs** dans le cancer du poumon

EFFETS SECONDAIRES

# Effets secondaires

- Touchent tous les organes et les tissus



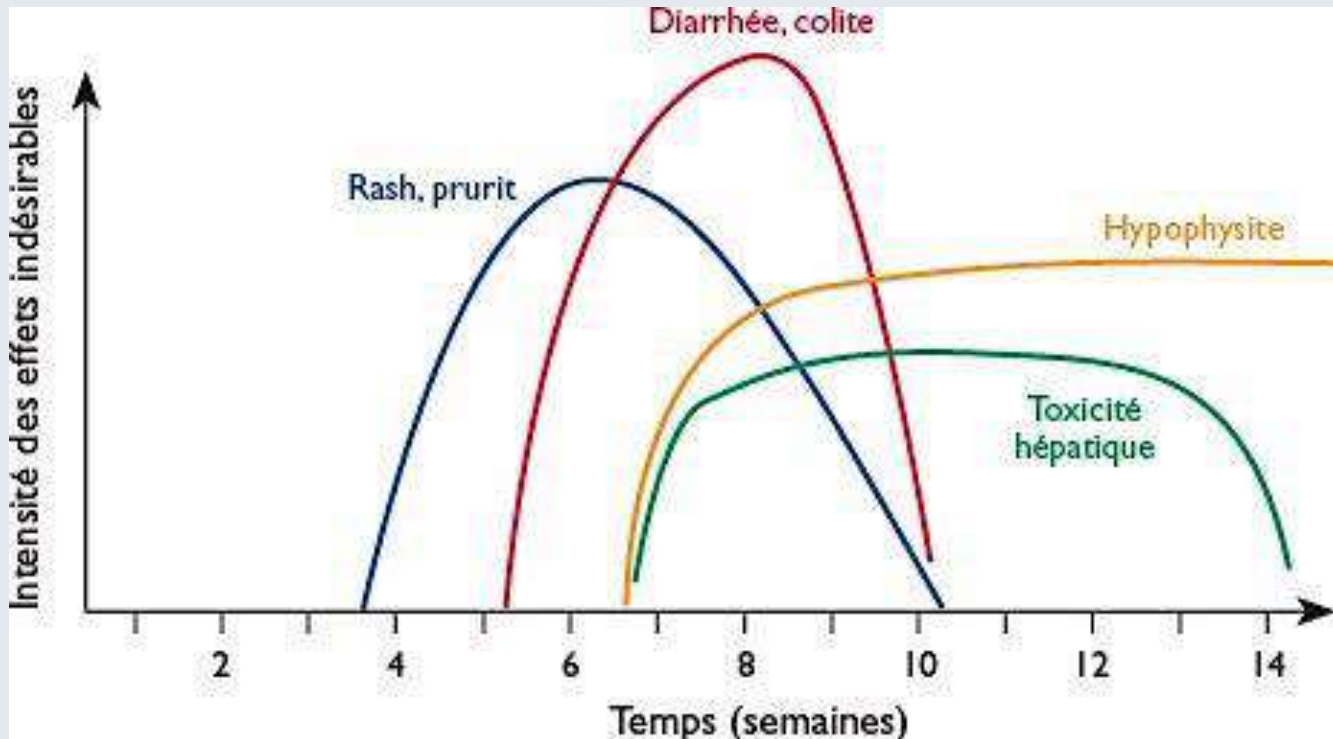
# Effets secondaires

ORGANE(S) TOUCHÉ(S)	ANTI-CTLA-4	ANTI-PD-1/PD-L1
Peau		
Rougeurs	24 %	15 %
Démangeaisons	25 %–35 %	13 %–20 %
<b>Appareil digestif</b>		
<b>Diarrhée</b>	27 %–54 %	Très faible
<b>Colite</b>	8 %–22 %	
Poumons		
Toux/essoufflement	Très faible	20 %–40 %
<b>Pneumonie</b>		2 %–4 %
Foie	5 %–10 %	5 %–10 %
Organes <b>endocriniens</b>		
Effets sur la <b>thyroïde</b>	1 %–5 %	5 %–10 %
<b>Hypophysite</b>	1 %	Très rarement



# Apparition

- Au bout de **quelques semaines à 3 mois** après le début du traitement. Parfois au bout de quelques jours



- Survenue **jusqu'à un an après l'arrêt du traitement !!**

# Prise en charge

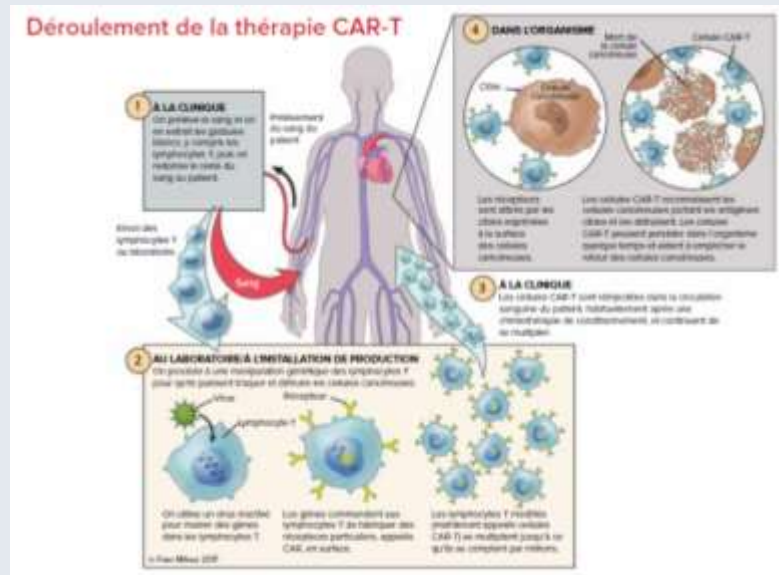
Grades	Conduite à tenir
Grade 1	Traitement symptomatique, <b>poursuite</b> du traitement sous surveillance
Grade 2	<b>Suspension</b> de traitement + <b>corticothérapie</b> systémique + éventuellement <b>traitement hormonosubstitutif</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Reprise</b> du traitement si : résolution de l'effet (grade <math>\leq 1</math>) et diminution de la corticothérapie <math>&lt; 10</math> mg/j d'équivalent prednisone dans les 12 semaines</li><li>▪ <b>Sinon arrêt définitif</b></li></ul>
Grades 3 ou 4	<b>Arrêt définitif</b> du traitement + <b>corticothérapie</b> systémique si besoin

# Particularités

- **Pas d'adaptation posologique** en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- **Avant le traitement** puis régulièrement : vérification de l'état général + Bilan thyroïdien, hépatique et sanguin
- **Pas de prise concomitante de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs**

# Perspectives

- Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T-Cells)



- Vaccin « anti-cancer » : association d'une immunothérapie avec un adjuvant
- Immunothérapie de 2<sup>ème</sup> génération (monalizumab)

# NOUVEAUX MÉDICAMENTS

# Vortioxétine (BRINTELLIX)

- **Indication** : Episode dépressif majeur chez l'adulte
- **Mode d'action** : antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes.
- **Posologie** : 10 mg/ jour dose initiale puis peut être augmentée à 20 mg/jour ou être diminuée à 5 mg/jour
- Patients > 65 ans : posologie initiale 5 mg/jour
- Prise **avec ou sans aliments**
- Arrêt brutal possible. Pas besoin d'une désescalade de dose
- **Forme** : Cp à 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

# Vortioxétine (BRINTELLIX)

- Contre - indications :

- Hypersensibilité
- Association avec IMAO non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A

- Interactions : métabolisé par le CYP 2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9

- IMAO, Millepertuis, médicaments sérotoninergiques, abaissant le seuil épiléptogène
- **Inhibiteurs du CYP 2D6** (bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) : administrer une dose plus faible
- **Inducteurs du CYP 2D6** (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) : adaptation posologique

# Vortioxétine (BRINTELLIX)

- Effets indésirables :

- Hyponatrémie
- Psychiatriques : rêves anormaux, augmentation des tendances suicidaires
- Sensations vertigineuses, Sd sérotoninergique
- Troubles digestifs : Nausées, vomissements, diarrhée, constipation
- Prurit