

Le présent programme a bénéficié d'une subvention d'AstraZeneca Canada.

SPARK

Échange d'informations pratiques et amélioration des connaissances sur le CTLA-4 dans le traitement du CHC



Ce programme a été approuvé par le Conseil canadien de l'éducation continue en pharmacie et donne droit à 1.25 unités de formation continue.

N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22



FUSE HEALTH



CANAO
ACIO

Canadian Association of Nurses in Oncology
Association canadienne des infirmières en oncologie

Ce programme satisfait aux lignes directrices de l'Association canadienne des infirmières en oncologie (ACIO) et approfondit les connaissances des infirmières concernant carcinome hépatocellulaire (CHC). L'ACIO donne son aval pour une période qui se terminera en le 22 août 2026.

Lorsqu'elle a donné son aval, l'ACIO a fourni tous les efforts possibles pour s'assurer de l'exactitude de l'information présentée dans le cadre de ce programme. L'information fournie ne doit pas remplacer les conseils ou la direction d'un professionnel de la santé, et l'Association ne donne aucune garantie ni n'assume quelque responsabilité que ce soit concernant l'exactitude, et/ou l'état complet de cette information ni concernant quelque dommage que ce soit subi, directement ou indirectement, du fait de l'utilisation de cette information. La mention d'un produit particulier n'implique pas qu'il a reçu l'aval de l'Association canadienne des infirmières en oncologie, que cette dernière le recommande ni lui accorde une quelconque préférence.

Divulgarion des conflits d'intérêts

Prénom Nom, titres

Spécialité

Établissement

Ville (Province)

- Services de consultant/conseiller –
- Services de conférencier –
- Subventions/honoraires –
- Essais cliniques –

Divulgarion des conflits d'intérêts

Scott Edwards, Pharm. D., M. Sc. (oncologie)

Pharmacien en oncologie, Dr. H. Bliss Murphy Cancer Centre
Professeur adjoint, Université Memorial de Terre-Neuve
Saint-Jean (Terre-Neuve-et-Labrador)

- **Bureau des conférenciers** – AstraZeneca, Apobiologix, Bayer, Ipsen, Novartis, Pfizer
- **Subventions/honoraires** – AstraZeneca, Apobiologix, Bayer, Ipsen, Novartis, Pfizer

Scott Fung, M.D., FRCPC

Hépatologue, Réseau universitaire de santé, Sinai Health System
Professeur agrégé, Université de Toronto
Toronto (Ontario)

- **Bureau des conférenciers** – AbbVie, Gilead Sciences, Novo Nordisk
- **Subventions/honoraires** – AbbVie, Gilead Sciences, Lupin, Novo Nordisk
- **Essais cliniques** – Janssen, VIR

Daphnée Lamoussenery, inf. aut., B. Sc. inf., IPO HPB, CON(C)®

Infirmière en oncologie, Centre du cancer des Cèdres
Montréal (Québec)

- **Services de consultante/conseillère** – Celgene, Incyte, Ipsen
- **Bureau des conférenciers** – Celgene, Eisai, Incyte, Ipsen, Novartis
- **Subventions/honoraires** – Celgene, Eisai, Incyte, Ipsen, Novartis, Pfizer

Howard Lim, M.D., FRCPC, Ph. D.

Oncologue médical, BC Cancer
Professeur adjoint de médecine clinique, Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

- **Subventions/honoraires** – Astellas, AstraZeneca, BMS, Eisai, Merck, Roche, Taiho, Varian

Massey Nematollahi, M. Sc. inf., ICS, inf. aut., OCN®, CON(C)®

Infirmière clinicienne spécialisée en immuno-oncologie
Brampton (Ontario)

- **Subventions/honoraires** – Amgen, AstraZeneca, EMD Serono, Merck



Le **CPD Network** (une organisation médicale) a reçu une contribution à visée éducative d'AstraZeneca et a mandaté FUSE Health en tant que fournisseur de services du CCECP pour ce programme.



FUSE Health (qui assure la gestion du projet et offre un soutien à la rédaction médicale) a été payée pour avoir fourni des services de communication médicale aux entreprises pharmaceutiques suivantes au cours des deux dernières années :

- Alexion Pharma Canada
- Amgen Canada
- AstraZeneca Canada
- Daiichi-Sankyo Pharma Canada
- Gilead Sciences Canada
- Incyte Biosciences Canada
- Merck Canada
- Sanofi Genzyme Canada
- Taiho Pharma Canada
- Somatus

Déclaration relative à une utilisation non approuvée



- Pour dresser un portrait approprié des traitements de référence et des options de traitement actuelles au Canada, le groupe d'experts a tenu compte de données qui n'ont pas été approuvées par Santé Canada. Les données non approuvées sur le produit sont présentées à titre d'information et leur présentation ne constitue ni ne comprend aucune recommandation.
 - Le schéma nivolumab + ipilimumab pour le traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable n'était pas approuvé par Santé Canada au 29 juillet 2024¹.
- Les données d'études présentées sur les traitements proviennent d'articles de revues, de conférences, de documents d'évaluation des technologies de la santé et de monographies. Toutes les données présentées ne figurent pas dans les monographies respectives.
- Veuillez consulter la monographie appropriée pour connaître les indications et les usages autorisés.

1. Santé Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. Version 4.0.2. Publié le 28 février 2024. Consulté le 29 juillet 2024. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fr>



Au terme de ce programme, les participants seront en mesure de :

- Identifier le rôle des inhibiteurs du CTLA-4 dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable;
- Comprendre le mode d'action des inhibiteurs du CTLA-4 et la raison d'être de la dose d'amorce dans le traitement du CHC inopérable;
- Intégrer le traitement par un inhibiteur du CTLA-4 + PD-L1 à la pratique clinique en tenant compte des considérations relatives à l'administration du médicament;
- Mettre en œuvre les stratégies relatives à la surveillance des patients et à la prise en charge des manifestations indésirables d'origine immunitaire chez les patients atteints d'un CHC inopérable.

- 1 Aperçu du CHC et des inhibiteurs du CTLA-4 **facultatif**
- 2 Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : indication dans le traitement du CHC
- 3 Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : posologie et administration
- 4 Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : surveillance et prise en charge des manifestations indésirables
- 5 Renseignements pratiques et conseils aux patients pour les PS
- 6 Annexe

Aperçu du CHC et des inhibiteurs du CTLA-4



Cancer du foie et carcinome hépatocellulaire (CHC)



Cancer du foie¹⁻⁵

Les cancers du foie représentent un lourd fardeau pour la santé à l'échelle mondiale¹⁻⁵

6^e
type de cancer le plus courant¹

3^e
cause de décès par cancer la plus fréquente^{1,4}

Moins prévalent dans les pays occidentaux, mais incidence à la hausse^{1-3,5}



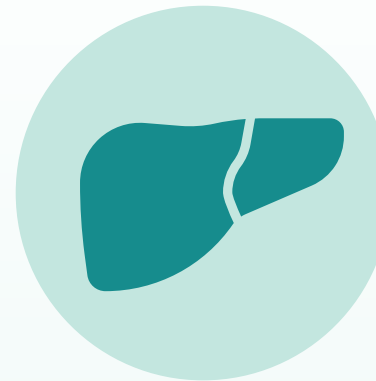
Afrique et Asie



Amérique du Nord

Carcinome hépatocellulaire (CHC)¹⁻³

Le CHC est le type de cancer du foie primitif le plus courant¹⁻³



CHC :
80 %
des cancers du foie¹⁻³

Survie globale médiocre¹⁻²

Souvent diagnostiqué à un **stade avancé**²

Survie globale médiane : **6 à 10 mois**²

CHC : carcinome hépatocellulaire

1. Sung H, et al. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660; 2. Toh MR, et al. *Gastroenterology.* 2023;164(5):766-782. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.033; 3. Suddle A, et al. *Gut.* doi:10.1136/gutjnl-2023-331695; 4. Brar G, et al. *Hepatol. Commun.* 2020;4(10):1541. doi:10.1002/hep4.1564; 5. Siegel RL, et al. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.

Troubles génétiques¹

- Hémochromatose héréditaire
- Tyrosinémie héréditaire de type 1
- Porphyrurie cutanée tardive
- Déficit en alpha-1-antitrypsine
- Maladie de Wilson

Causes virales¹⁻³

- **VHB** 🍁🌐
- **VHC** 🍁🌐
- **VHD**

⚠️ **Principal facteur de risque de CHC**

🌐 **Causes les plus courantes de CHC dans le monde^{5,6}**

🍁 **Facteurs de risque courants au Canada⁶**

⚠️ Cirrhose^{2,7}

- Inflammation chronique (lésion hépatique sous-jacente)²
- Dysfonctionnement cardiaque conduisant à la cirrhose⁷



Substances cancérigènes pour le foie¹

- Aflatoxine
- Acide aristolochique
- Surcharge en fer

Troubles métaboliques^{1-2,8}

- Obésité
- Diabète
- Syndrome métabolique
- **MASLD** (anciennement NASLD)⁸ 🍁
- **MASH** (anciennement SHNA)⁸ 🍁

Autres^{1-4,6}

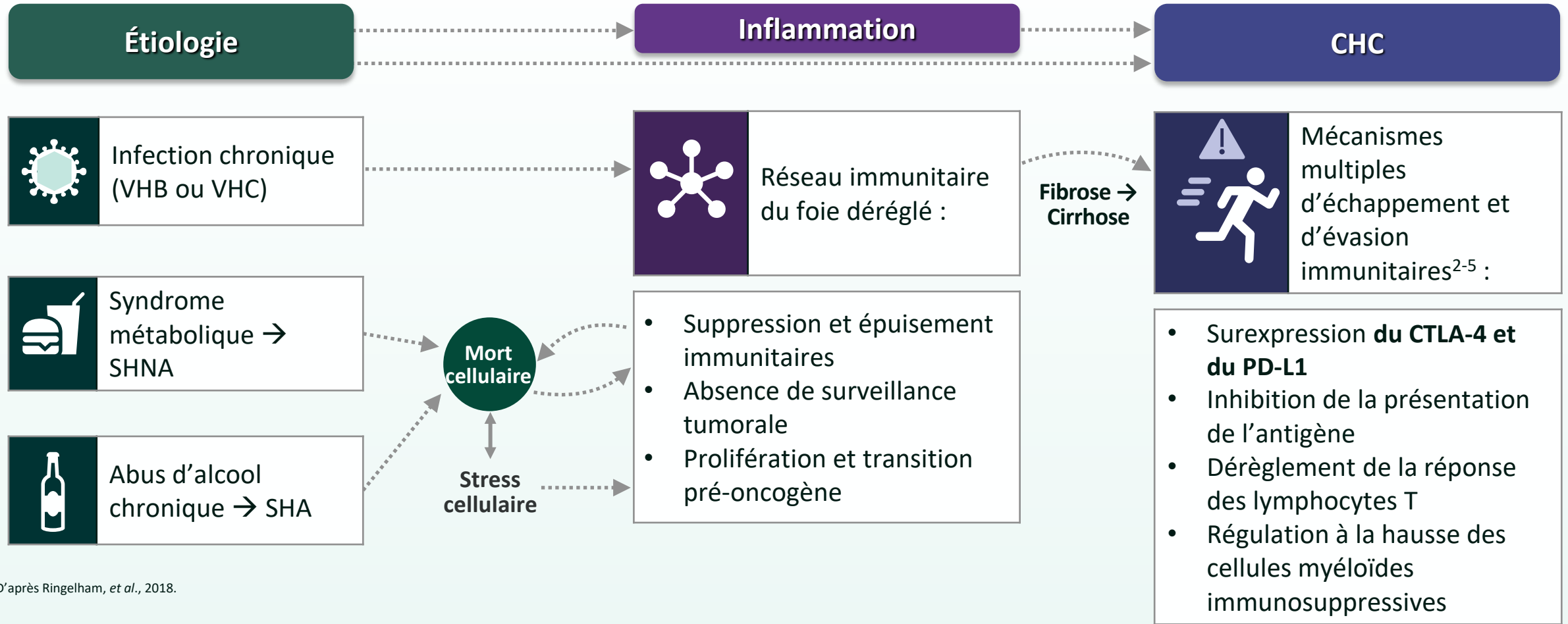
- **Alcool/maladie hépatique liée à l'alcool** 🍁
- Tabagisme
- Contraceptifs oraux

CHC : carcinome hépatocellulaire; MASH : stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique; MASLD : maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VHD : virus de l'hépatite D

1. Toh MR, et al. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766-782. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.033; 2. Suddle A, et al. *Gut*. doi:10.1136/gutjnl-2023-331695; 3. Ghouri YA, et al. *J Carcinog*. 2017;16:1. <http://www.carcinogenesis.com/text.asp?2017/16/1/1/207221>;

4. An N. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1619; 5. Yang JD, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y; 6. Frager SZ, et al. *Curr Oncol*. 2020;27(Suppl 3):S138-S143. doi:10.3747/co.27.7181; 7. Rodriguez Ziccardi M, et al. *Cardiac Cirrhosis*. Mis à jour le 24 avril 2023. Consulté le 29 mai 2024. Disponible au <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431053/>; 8. Das M, et al. *Cancers (Bâle)*. 2024;16(8):1513. doi:10.3390/cancers16081513.

L'inflammation et le dérèglement immunitaire conduisent au CHC¹⁻⁷

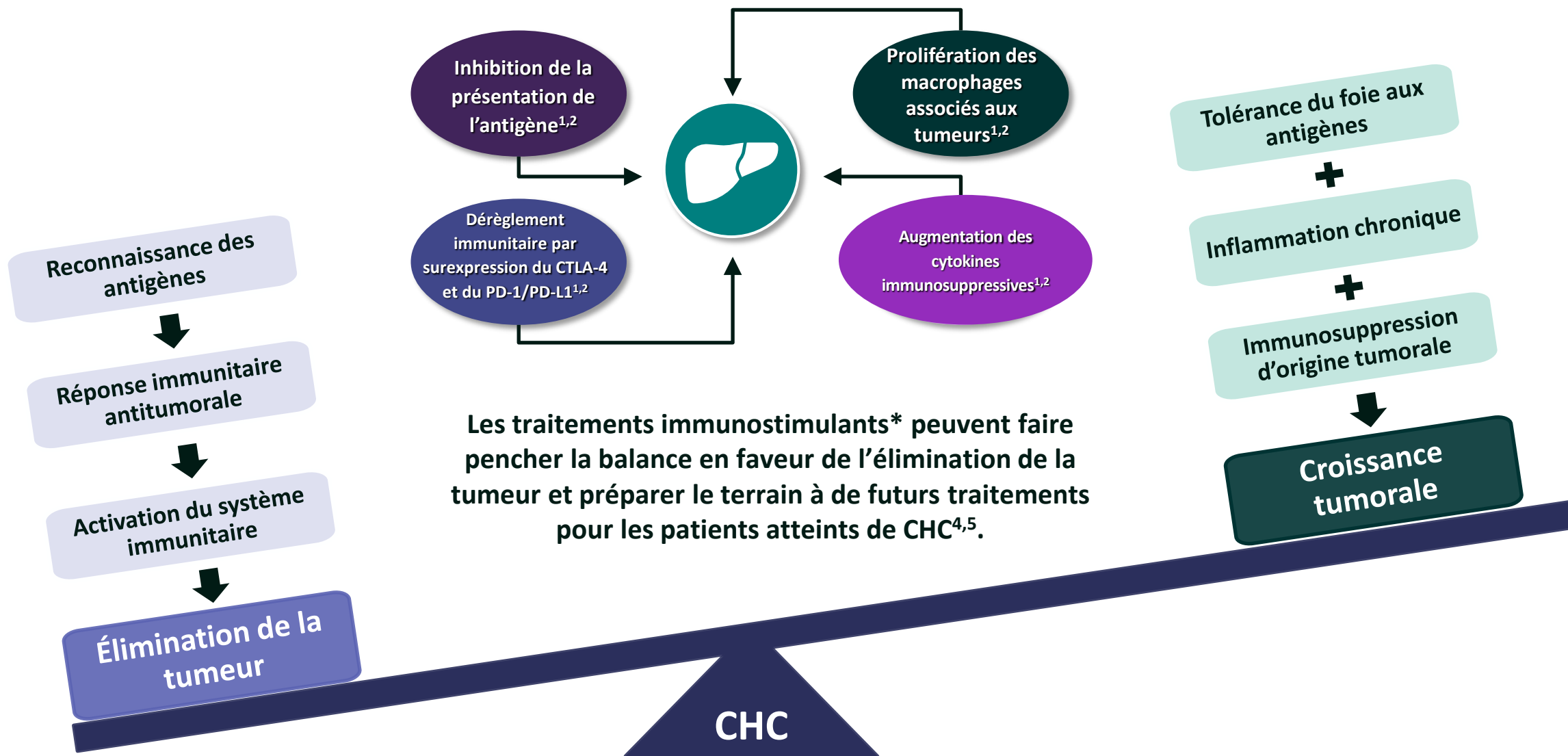


D'après Ringelham, et al., 2018.

CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; SHA : stéatohépatite alcoolique; SHNA : stéatohépatite non alcoolique; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C

1. Ringelhan M, et al. *Nat Immunol.* 2018;19:222-232; 2. Toh MR, et al. *Gastroenterology.* 2023;164(5):766-782. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.033; 3. Cammarota A, et al. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359221148029. doi:10.1177/17588359221148029; 4. Longo V, et al. *Medicina.* 2019;55(10); 5. Matsuzaki K, et al. *Hepatology.* 2007;46(1):48-57; 6. Zhang HH, et al. *J Viral Hepat.* 2010;17(Suppl 1):34-43; 7. Kudo M, et al. *Liver Cancer.* 2019;8(6):413-426.

Justification des traitements immunostimulants dans la prise en charge du CHC



* Les traitements immunostimulants consistent à augmenter les réponses immunitaires en cours. Ils comprennent des anticorps monoclonaux qui intensifient la réponse immunitaire contre les tumeurs, laquelle est supprimée dans de nombreux cancers⁶.

CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; PD-1 : protéine de mort cellulaire programmée de type 1; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1


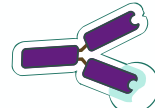
1. Sachdeva M, et al. *World J Hepatol.* 2015;7:2080-2090; 2. Harding JJ, et al. *Cancer.* 2016;122:367-377; 3. Makarova-Rusher OV, et al. *J Hepatol.* 2015;62:1420-1429; 4. Matsuzaki K, et al. *Hepatology.* 2007;46:48-57; 5. Zhang HH, et al. *J Viral Hepat.* 2010;17(Suppl 1):34-43.

6. Melero I, et al. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):95-106. doi:10.1038/nrc2051.

Stimulation immunitaire avec inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) conférant un double blocage du CTLA-4 et du PD-L1



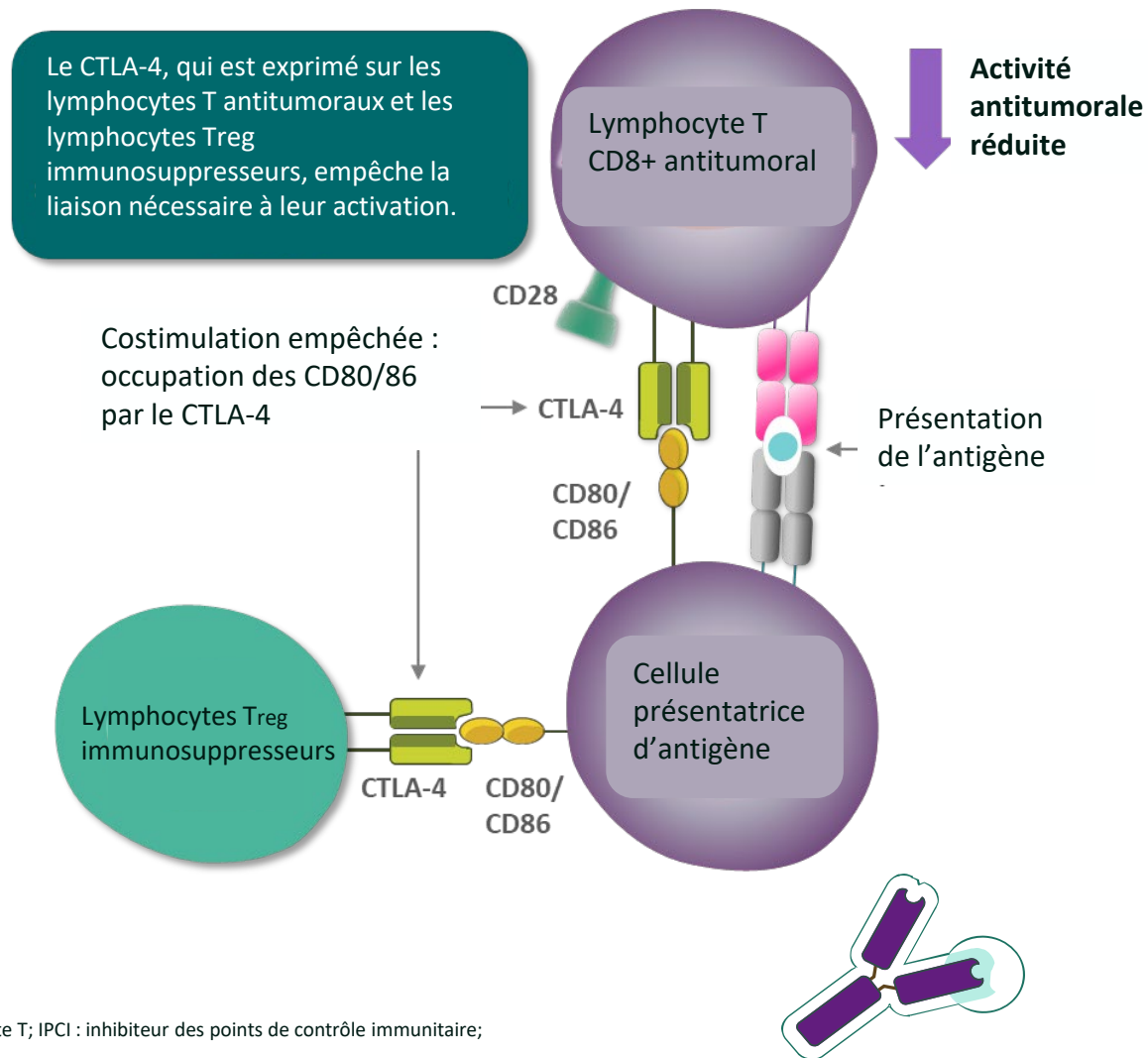
Mode d'action des inhibiteurs du CTLA-4

| | |
|---|---|
|  | <p>CTLA-4 (protéine)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur crucial de l'activation des lymphocytes T antitumoraux |
|  | <p>Inhibiteur du CTLA-4</p> <ul style="list-style-type: none"> ACm qui bloque la liaison du CTLA-4 à son ligand |

Justification de l'association CTLA-4/PD-L1

- Les voies de signalisation sont uniques et complémentaires.
- La réponse immunitaire est amoindrie à des stades distincts.

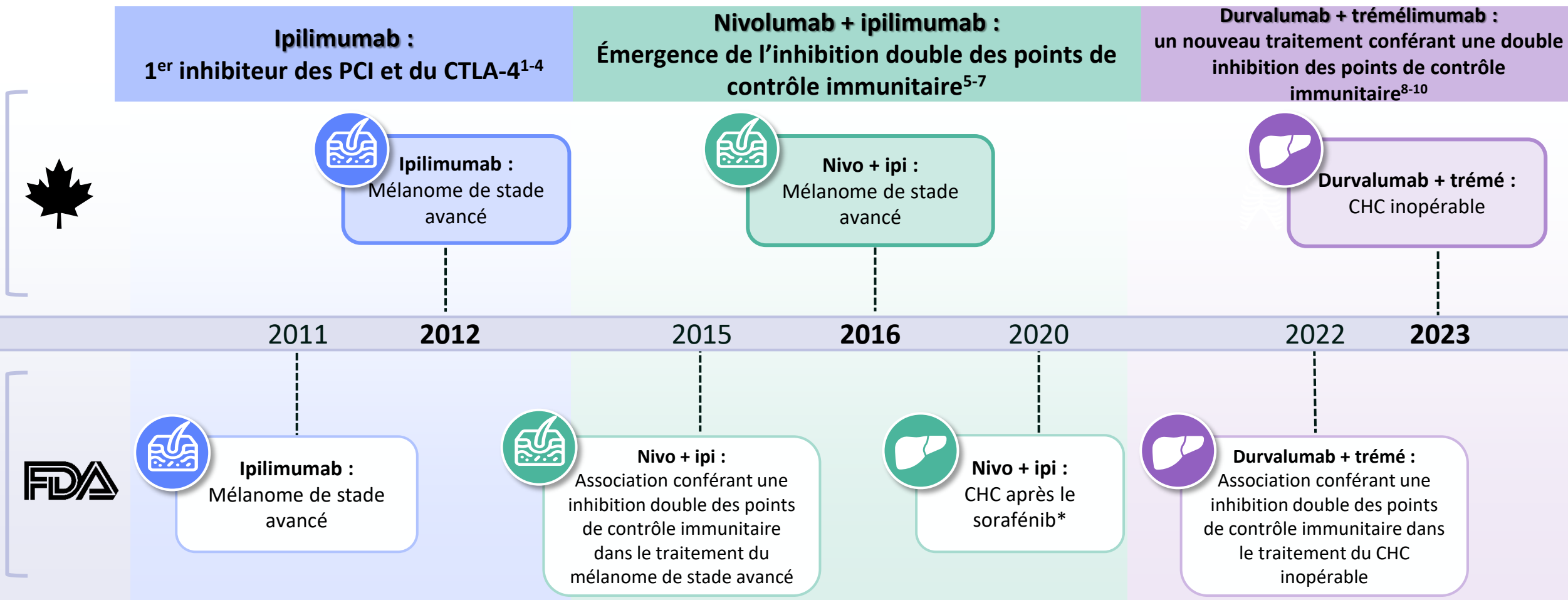
| | Inhibiteur du PD-L1 | Inhibiteur du CTLA-4 |
|--|--|--|
| Lieu où l'activité s'exerce | Microenvironnement de la tumeur | Nœud lymphatique |
| Phase de la réponse immunitaire | Tardive | Précoce |
| Mécanisme | Inhibition des interactions suppressives avec le PD-L1 | Blocage de la signalisation des lymphocytes T suppresseurs |



ACm : anticorps monoclonal; CD8+ : lymphocyte T cytotoxique; CD28/80/86 : classe de différenciation 28/80/86; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; T_{reg} : lymphocyte T régulateur

1. Brahmer JR, et al. *JCO*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385; 2. Sangro B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):525-543. doi:10.1038/s41575-021-00438-0; 3. Buchbinder EI, et al. *Am J Clin Oncol*. 2016;39:98-106.

Historique des inhibiteurs du CTLA-4 et des traitements conférant une double inhibition des points de contrôle immunitaire



* Non approuvé par Santé Canada dans cette indication.

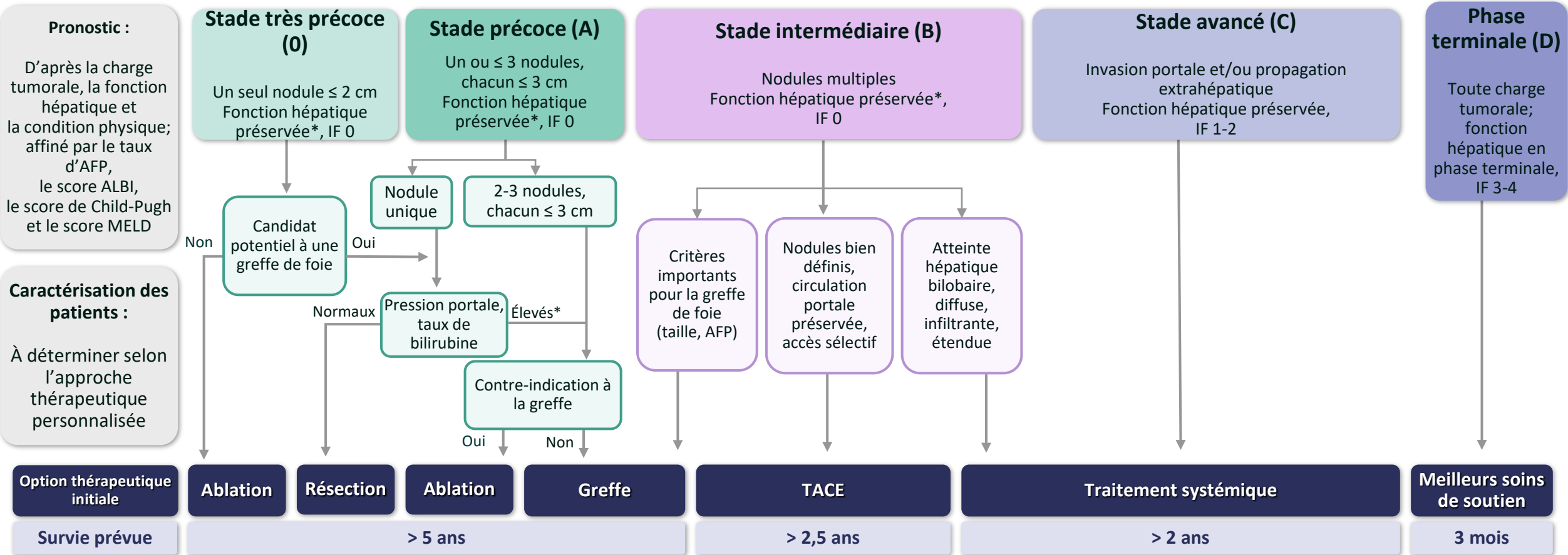
CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; durva + trémé : durvalumab plus tréméliumab; FDA : Food and Drug Administration; nivo + ipi : nivolumab plus ipilimumab; PCI : points de contrôle immunitaire

1. Wojtukiewicz MZ, et al. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40(3):949-982; 2. Zhang Y, et al. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(8):807-821; 3. Dobbosz P, et al. *Front Immunol.* 2019;10:2965; 4. Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Renseignements sur le produit, ipilimumab. Publié le 28 février 2024. Consulté le 8 mai 2024. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=86525&lang=fre>; 5. National Cancer Institute; 10 novembre 2025. Consulté le 27 avril 2024. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/nivolumab-expanded>; 6. Hogg D, et al. *Curr Oncol.* 2020;27(4):204-214; 7. Saung MT, et al. *Oncologist.* 2021;26(9):797-806; 8. Patel TH, et al. *Clin Cancer Res.* 2024;30(2):269-273; 9. Monographie 1. 13 mai 2024; 10. Site Web du Gouvernement du Canada. Publié le 26 octobre 2023. Consulté le 28 avril 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/liste-drogues-ordonnance/avis-concernant-modifications/additions-multiples-2023-10-26.html>;

Stadification du CHC selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)



Carcinome hépatocellulaire (CHC)

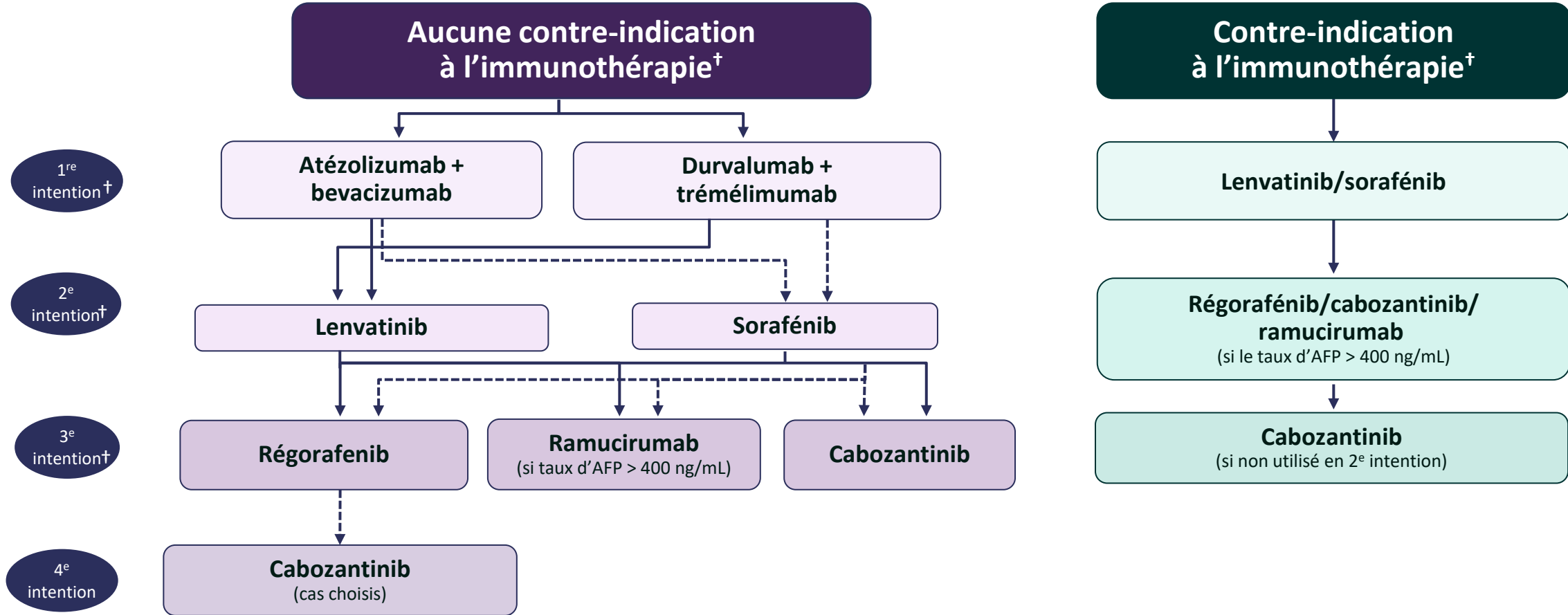


* Sauf pour ceux dont la charge tumorale permet une greffe

AFP : alphafœtoprotéine; ALBI : albumine-bilirubine; CHC : carcinome hépatocellulaire; IF : indice fonctionnel; MELD : *model of end-stage liver disease* (modèle de mesure de la maladie du foie en phase terminale); TACE : *transarterial chemoembolization* (chimioembolisation transartérielle)

1. Reig M, et al. *J Hepatol* 2022;76:681-693.

ESMO: Le paysage thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade avancé*



* Résumé d'une discussion sur la prise en charge du CHC avec un expert, à l'occasion du 24^e congrès de l'ESMO (European Society for Medical Oncology – société européenne d'oncologie médicale)/WCGICC (World Congress Gastrointestinal Cancer Congress – congrès international sur le cancer gastro-intestinal) en juillet 2022. Peut ne pas être représentatif du statut d'approbation/remboursement au Canada.

† Les contre-indications à l'instauration d'une immunothérapie peuvent comprendre une maladie auto-immune sous-jacente et une greffe d'organe antérieure¹.

‡ Remboursé au Canada en traitement de 1^{re} et de 2^e intention. Les traitements de 3^e intention ne sont pas remboursés².

AFP : alphafœtoprotéine; CHC : carcinome hépatocellulaire; ESMO : société européenne d'oncologie médicale.

1. Ducreux M, et al. *ESMO Open*. 2023;8(3): doi:10.1016/j.esmoop.2023.101567;

2. Agence canadienne des médicaments (ACMTS). Examen de l'ACMTS en vue du remboursement – Algorithme de remboursement provisoire concernant le carcinome hépatocellulaire inopérable. Publié en janvier 2024. Consulté le 29 mai 2024.

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PH0036-Hepatocellular-Carcinoma.pdf>.

Lignes directrices canadiennes consensuelles sur le traitement du CHC de stade intermédiaire



1 Traitements intra-artériels du CHC de stade intermédiaire

- La **chimioembolisation transartérielle (TACE)** conventionnelle (**cTACE**) ou par billes à élution de médicament (**DEB-TACE**) est le traitement de référence du CHC de stade intermédiaire.
- La **radioembolisation transartérielle (TARE)** à l'yttrium-90 (**Y90-TARE**) peut offrir une solution moins toxique et contribuer à une réduction de la taille de la tumeur à visée curative ainsi qu'à la transition en prévision d'une greffe.

2 Radiothérapie

- La **radiothérapie stéréotaxique corporelle** et la **protonthérapie** peuvent être des options raisonnables lorsque d'autres traitements ont échoué ou lorsque le patient ne répond pas aux autres traitements locorégionaux.

3 Résection chirurgicale

- Une **résection chirurgicale** peut être réalisée en présence de la forme unilobaire de la maladie, lorsque l'indice fonctionnel et la fonction hépatique sont bien préservés et qu'une résection tumorale complète est possible*.

* Indique que l'énoncé a été approuvé à l'unanimité par les conseillers (sans tenir compte des abstentions). † Un score correspondant à la classe A de Child-Pugh est nécessaire à l'utilisation d'agents à action générale.

CHC : carcinome hépatocellulaire; cTACE : TACE conventionnelle; DEB-TACE : TACE par billes à élution de médicament; IF : indice fonctionnel; TACE : *transarterial chemoembolization* (chimioembolisation transartérielle); TARE : *transarterial radioembolization* (radioembolisation transartérielle)

1. Wong JK, et al. *Cancer Treat. Rev.* 2023;115:102526. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102526. 2. ACMTS (Agence des médicaments du Canada). Examen en vue du remboursement – Algorithme de remboursement provisoire concernant le carcinome hépatocellulaire inopérable. Janvier 2024. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PH0036-Hepatocellular-Carcinoma.pdf>.

4 Traitement à action générale[†]

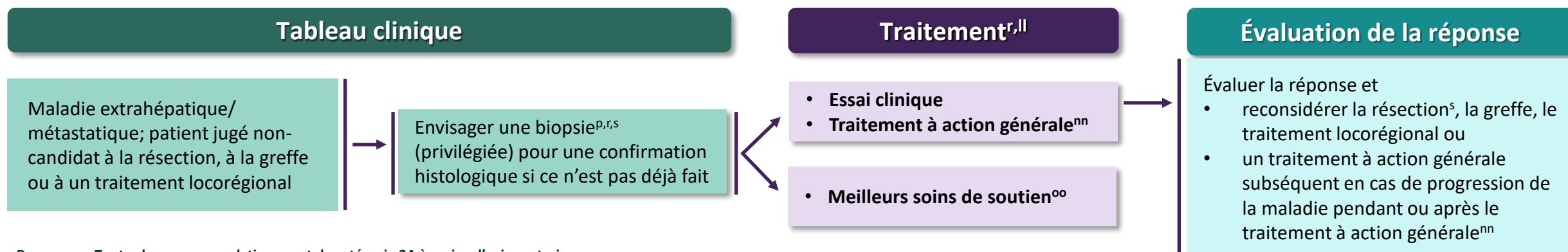
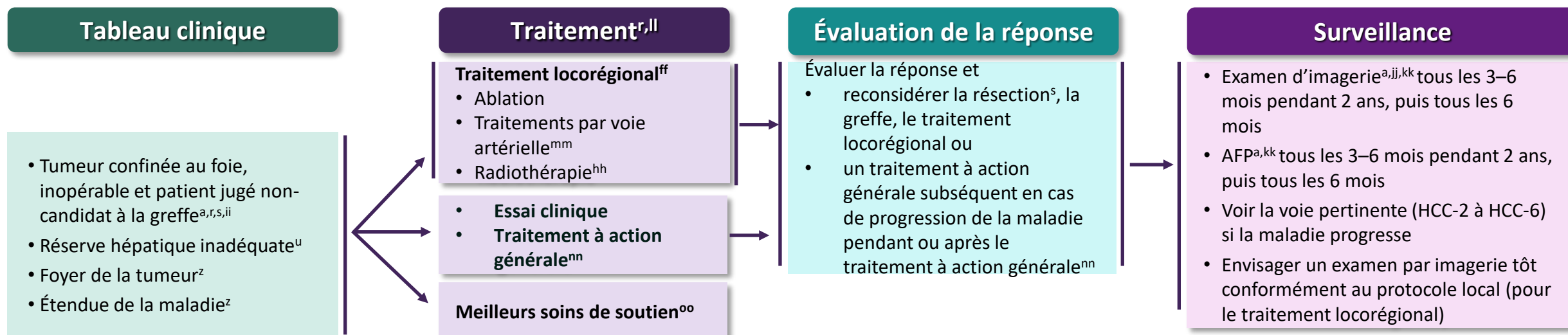
Traitement à action générale initial :

- Les options dans le cas d'un CHC inopérable ne pouvant être traité par TACE sont les suivantes :
 - **Atézolizumab + bevacizumab (atézo + bev)**
 - **Durvalumab + trémélimumab (durva + trémé)**
 - **Lenvatinib**
 - **Sorafénib**
- Les résultats obtenus avec les associations **atézo + bev** et **durva + trémé**, et avec le **lenvatinib** indiquent que ces traitements pourraient entraîner une réduction de la taille de la tumeur et la rétrogradation à un stade inférieur :
 - **Non-infériorité ou supériorité quant à la survie**
 - **Effets toxiques prévisibles et faciles à prendre en charge**
 - **Taux de réponse plus élevés comparativement au sorafénib**

Sélection des traitements et ordre de traitement :

- Dans la mesure du possible, sélectionner les traitements et en établir l'ordre :
 1. de manière à optimiser la survie et la qualité de vie;
 2. en tenant compte des aspects importants sur le plan clinique de l'admissibilité aux études;
 3. pour procurer un accès à toutes les classes actives d'agents, de façon à maximiser le nombre de traitements successifs*.

Lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN® (NCCN Guidelines®) : tableaux cliniques pour lesquels un traitement à action générale est indiqué



Remarque : Toutes les recommandations sont de catégorie 2A à moins d'avis contraire.

AFP : alpha-fœtoprotéine; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Voir les notes de la diapositive pour les notes de bas de page complètes du NCCN.

1. Adapté avec l'autorisation des auteurs des lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN Guidelines®) relatives au carcinome hépatocellulaire V.2.2024. © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire les lignes directrices du NCCN (NCCN Guidelines®) et les illustrations du présent document sous quelque forme que ce soit pour quelque objectif que ce soit sans l'autorisation écrite expresse du NCCN. Pour consulter la version intégrale la plus récente des lignes directrices, visiter le NCCN.org. Les lignes directrices du NCCN sont en constante évolution et peuvent être peaufinées à mesure que de nouvelles données importantes sont publiées. Le NCCN n'offre aucune garantie quant au contenu, à l'utilisation ou à l'application de ces lignes directrices, et décline toute responsabilité quant à leur application ou utilisation de quelque façon que ce soit.

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

Lignes directrices du NCCN (suite) : principes du traitement à action générale du CHC^{a,b,c}



| Traitement à action générale de première intention | | |
|--|---|---|
| Traitements privilégiés | Autres traitements recommandés | Utiles dans certaines circonstances |
| <ul style="list-style-type: none"> Atézolizumab + bevacizumab (catégorie 1)^{d,e,f} Trémélimumab-actl + durvalumab (catégorie 1)^e | <ul style="list-style-type: none"> Durvalumab (catégorie 1)^{e*} Lenvatinib (catégorie 1) Sorafénib (catégorie 1) Tislelizumab-jsgr (catégorie 1)^e Pembrolizumab (catégorie 2B)^e | <ul style="list-style-type: none"> Pour les tumeurs porteuses d'une fusion du gène <i>NTRK</i> : <ul style="list-style-type: none"> Repotrectinib (catégorie 2B) |

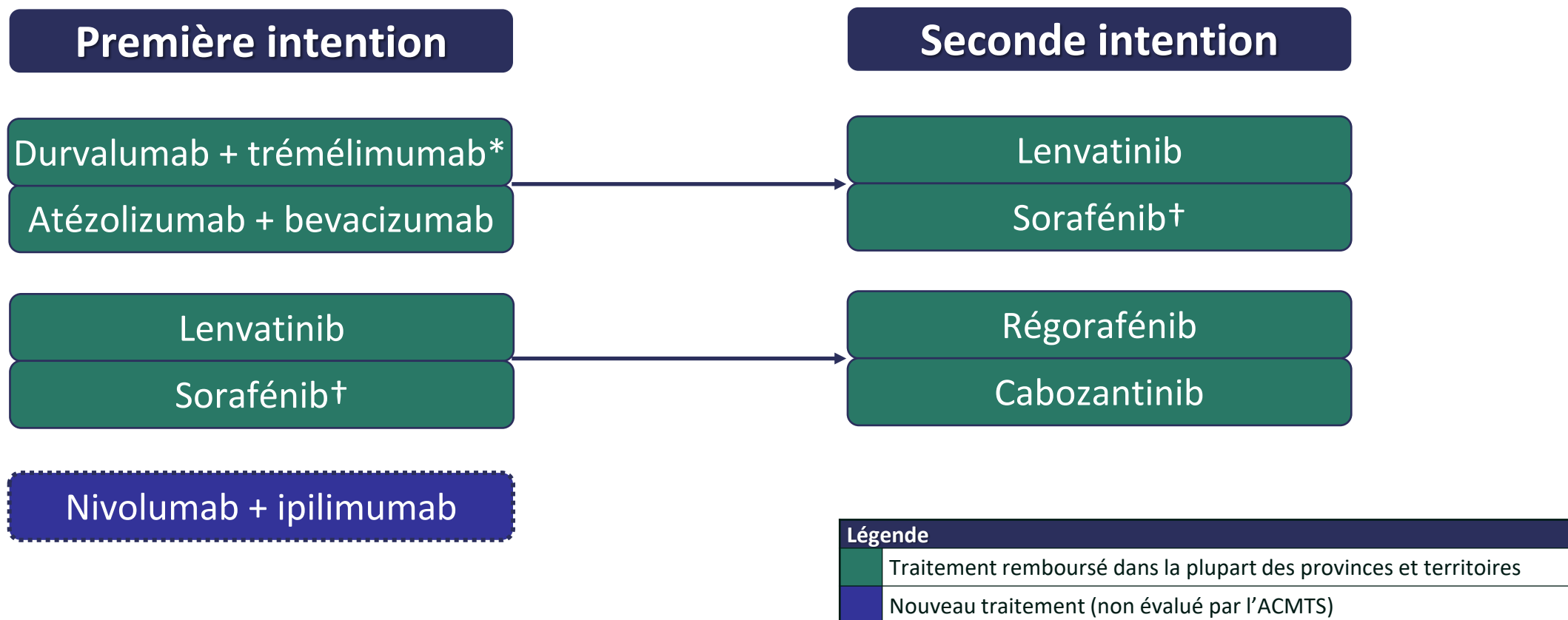
| Traitements à action générale subséquents en cas de progression de la maladie ^{g,h,i} | | |
|--|---|---|
| Options | Autres traitements recommandés | Utiles dans certaines circonstances |
| <ul style="list-style-type: none"> Cabozantinib (catégorie 1) Régorafénib (catégorie 1) Lenvatinib Sorafénib | <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab^{e,i} Pembrolizumab^{e,k,l,m} | <ul style="list-style-type: none"> Ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/mL) (catégorie 1) Nivolumab^{e,k,l} Pour les tumeurs MSI-H/dMMR <ul style="list-style-type: none"> Dostarlimab-gxly (catégorie 2B)^{e,k,l,n} Pour les tumeurs porteuses du gène de fusion <i>RET</i> : <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib (catégorie 2B) |

Remarque : Toutes les recommandations sont de la catégorie 2A à moins d'avis contraire.

* Le durvalumab en monothérapie n'est pas approuvé pour le traitement du CHC inopérable au Canada.

AFP : alpha-fœtoprotéine; CHC : carcinome hépatocellulaire; dMMR : *mismatch repair deficient* (déficience du système de réparation des mésappariements); MSI-H : *high microsatellite instability* (instabilité élevée des microsatellites); NCCN : National Comprehensive Cancer Network; *NTRK* : récepteur tyrosine kinase de la neurotrophine; *RET* : proto-oncogène réarrangé durant la transfection; Voir les notes du conférencier pour les notes de bas de page du NCCN.

CHC inopérable : séquence des traitements au Canada



Adapté de l'algorithme de financement provisoire de l'Agence des médicaments du Canada (ACMTS)¹. À l'exception du Québec.

* Traitement évalué et remboursé en Colombie-Britannique, en Alberta, au Saskatchewan, au Manitoba, en Ontario, au Québec, en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick et en Terre-Neuve/Labrador.

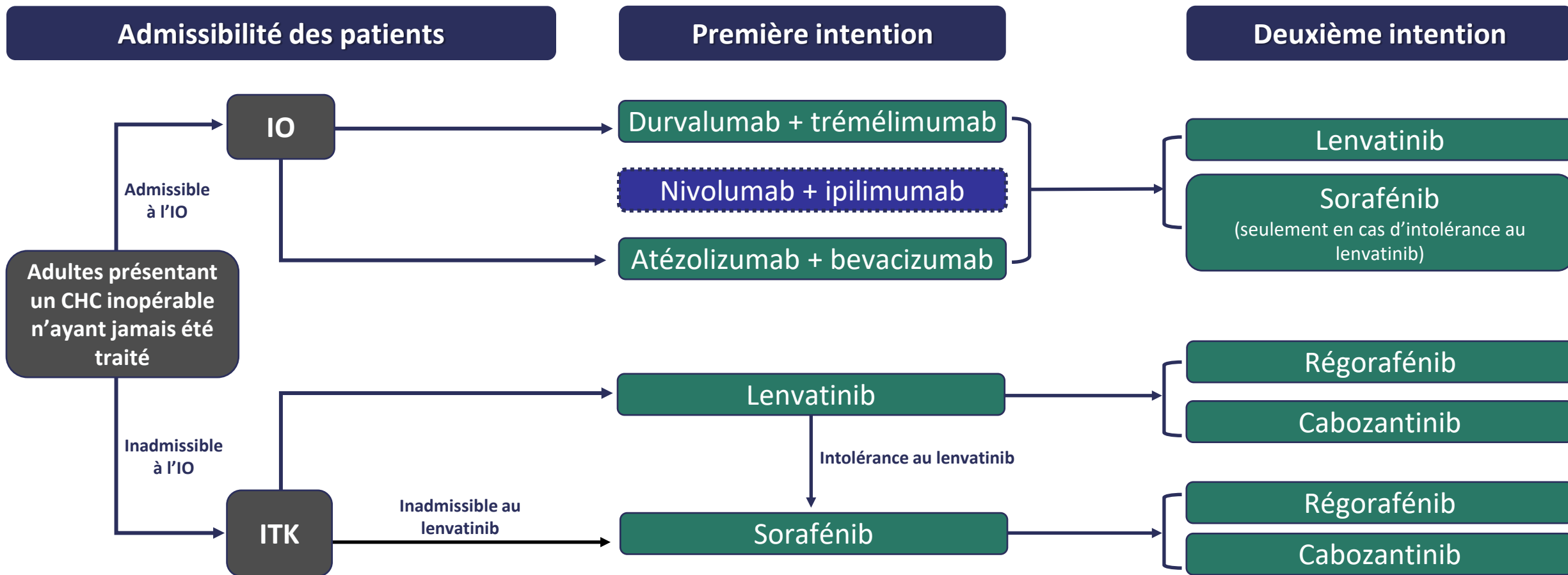
* L'association de durvalumab et de trémélimumab serait adéquate pour les patients atteints de CHC inopérable qui présentent aussi un risque accru de saignement et qui ne seraient donc pas admissibles à un traitement par atézolizumab + bevacizumab.
† Seulement en cas d'intolérance au lenvatinib.

ACMTS : Agence des médicaments du Canada; CHC : carcinome hépatocellulaire; APP : Alliance pharmaceutique pancanadienne.

1. Agence des médicaments du Canada (ACMTS). *Examen en vue du remboursement – Algorithme de financement provisoire du carcinome hépatocellulaire inopérable*. Publié en janvier 2024. Consulté le 29 mai 2024. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ph0003-000_hcc-report-final.pdf.

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

CHC inopérable : séquence des traitements au Canada



Adapté de l'algorithme de financement provisoire de l'Agence des médicaments du Canada (ACMTS)¹. À l'exception du Québec.

ACMTS : Agence des médicaments du Canada; APP : Alliance pharmaceutique pancanadienne; CHC : carcinome hépatocellulaire; IO : immunothérapie; ITK : inhibiteur de l'activité tyrosine kinase.

| Légende | |
|---|--|
| | Nouveau traitement (non évalué par l'ACMTS) |
| | Traitement financé dans la plupart des provinces et territoires* |

1. Agence des médicaments du Canada (ACMTS). Examen en vue du remboursement – Algorithme de financement provisoire du carcinome hépatocellulaire inopérable. Publié en janvier 2024. Consulté le 29 mai 2024. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ph0003-000_hcc-report-final.pdf.

Les évaluations de la fonction hépatique éclairent le choix du traitement



Système de notation de Child-Pugh¹⁻⁶

Description : Système de notation clinique basé sur 5 paramètres : bilirubine totale, albumine, temps de prothrombine/rapport international normalisé (TP/RIN), ascites, encéphalopathie^{1,2}

Application : Estimer la survie et le degré de cirrhose/dysfonctionnement hépatique sous-jacent, des paramètres qui influencent le choix du traitement et la prise en charge du CHC.

| Classe de Child-Pugh | Gravité de la maladie du foie | Total des points | Survie à 1 an* | Survie à 2 ans* |
|----------------------|-------------------------------|------------------|----------------|-----------------|
| A | La moins grave | 5-6 | 100 % | 85 % |
| B | Moyennement grave | 7-9 | 80 % | 57 % |
| C | La plus grave | 10-15 | 45 % | 35 % |

* Le système de notation de Child-Pugh a été initialement conçu pour prédire la mortalité chez les patients atteints de cirrhose. Chez les patients cancéreux, l'hypoalbuminémie, l'encéphalopathie et l'ascite pourraient être liées à la cachexie cancéreuse ou aux métastases cérébrales ou péritonéales plutôt qu'à un dysfonctionnement hépatique⁸.

† Auparavant dénommés « tests de la fonction hépatique »^{1,2}.

‡ Le RIN est souvent utilisé en lieu et place du TP.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; CHC : carcinome hépatocellulaire; PA : phosphatase alcaline; RIN : rapport international normalisé; TP : temps de prothrombine

1. Tsois A, et al. Dans : StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>; 2. Kim HN, et al. Evaluation and Prognosis of Persons with Cirrhosis: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis/core-concept/all>; 3. Heimbach JK, et al. *Hepatology*. 2018;67(1):358-380. doi:10.1002/hep.29086; 4. Aly A, et al. *Hepat Oncol*. 10(1):HEP47. doi:10.2217/hep-2023-0002; 5. Open Anesthesia. Child-Pugh Score: Factors. Publié le 3 avril 2015. Consulté le 8 mai 2024. https://www.openanesthesia.org/keywords/child-pugh_score_factors/; 6. Pugh RNH, et al. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817; 7. Kwo PY, et al. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. doi:10.1038/ajg.2016.517; 8. Elmeliegy M, et al. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(1):105-115. doi:10.1002/jcph.1702.

Analyses biochimiques du foie^{7†}

Description : Analyses sanguines des enzymes et composés hépatiques

Application : Les taux et ratios enzymatiques permettent de déterminer l'étiologie de la maladie, l'efficacité du traitement, la progression de la maladie et les lésions hépatiques potentiellement induites par un médicament en tant qu'effet secondaire du traitement

| Test(s) | Application : |
|--------------------------------|--|
| Taux sériques d'ALAT et d'ASAT | Détection des lésions hépatocellulaires |
| PA, albumine sérique | Détection des lésions aux voies biliaires |
| Albumine sérique, TP/RIN‡ | Évaluation de la capacité biosynthétique du foie |

Système de notation de Child-Pugh



PARAMÈTRES CLINIQUES

| Paramètre | 1 point | 2 points | 3 points |
|----------------------------|-----------|---------------|------------|
| Bilirubine totale (µmol/L) | < 34,2 | 34,2-51,3 | > 51,3 |
| Albumine (g/dL) | > 35 | 28-35 | < 28 |
| TP/RIN* | < 4/< 1,7 | 4-6/1,71-2,30 | > 6/> 2,30 |
| Ascite | Absente | Légère | Modérée |
| Encéphalopathie | Aucune | Grades 1-2 | Grades 3-4 |

NOTATION

| Classe de Child-Pugh | Maladie | Total des points | Survie à 1 an | Survie à 2 ans |
|----------------------|-----------------------------------|------------------|---------------|----------------|
| A | Maladie bien compensée | 5-6 | 100 % | 85 % |
| B | Atteinte fonctionnelle importante | 7-9 | 80 % | 57 % |
| C | Maladie décompensée | 10-15 | 45 % | 35 % |

* Le RIN est souvent utilisé en lieu et place du TP.

RIN : rapport international normalisé; TP : temps de prothrombine

1. Tsois A, *et al.* Dans : StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>; 2. Kim HN, *et al.* Evaluation and Prognosis of Persons with Cirrhosis: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis/core-concept/all>; 3. Heimbach JK, *et al.* *Hepatology*. 2018;67(1):358-380. doi:10.1002/hep.29086; 4. Aly A, *et al.* *Hepat Oncol*. 10(1):HEP47. doi:10.2217/hep-2023-0002; 5. Open Anesthesia. Child-Pugh Score: Factors. Publié le 3 avril 2015. Consulté le 8 mai 2024. https://www.openanesthesia.org/keywords/child-pugh_score_factors/; 6. Pugh RNH, *et al.* *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817; 7. Elmeliegy M, *et al.* *J Clin Pharmacol*. 2021;61(1):105-115. doi:10.1002/jcph.1702.

Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : indication dans le traitement du CHC





Traitements actuels :

Durvalumab/trémélimumab





Étude HIMALAYA



Durvalumab/trémélimumab :
inhibiteurs des points de contrôle
immunitaire conférant un double
blocage dans le traitement du CHC



Indication approuvée par Santé Canada



*Le trémélimumab en association avec le durvalumab est indiqué dans le **traitement de première intention** des patients adultes atteints d'un **carcinome hépatocellulaire (CHC) inopérable qui ont besoin d'un traitement à action générale***

Le durvalumab et le trémélimumab sont des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

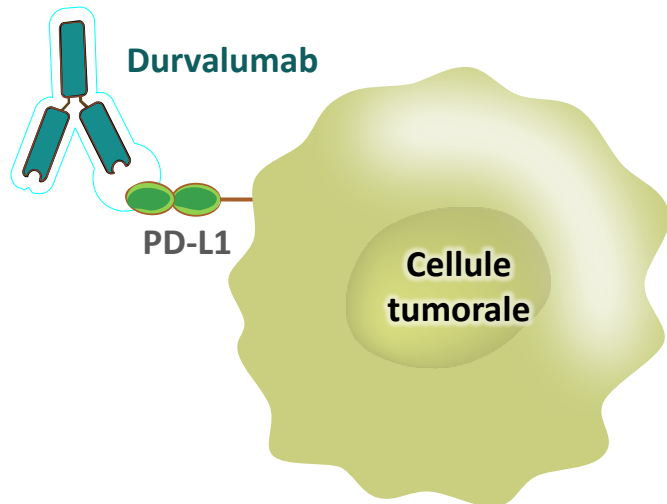


Durvalumab

Inhibiteur du PD-L1

Microenvironnement de la tumeur

Inhibition des interactions suppressives avec le PD-L1

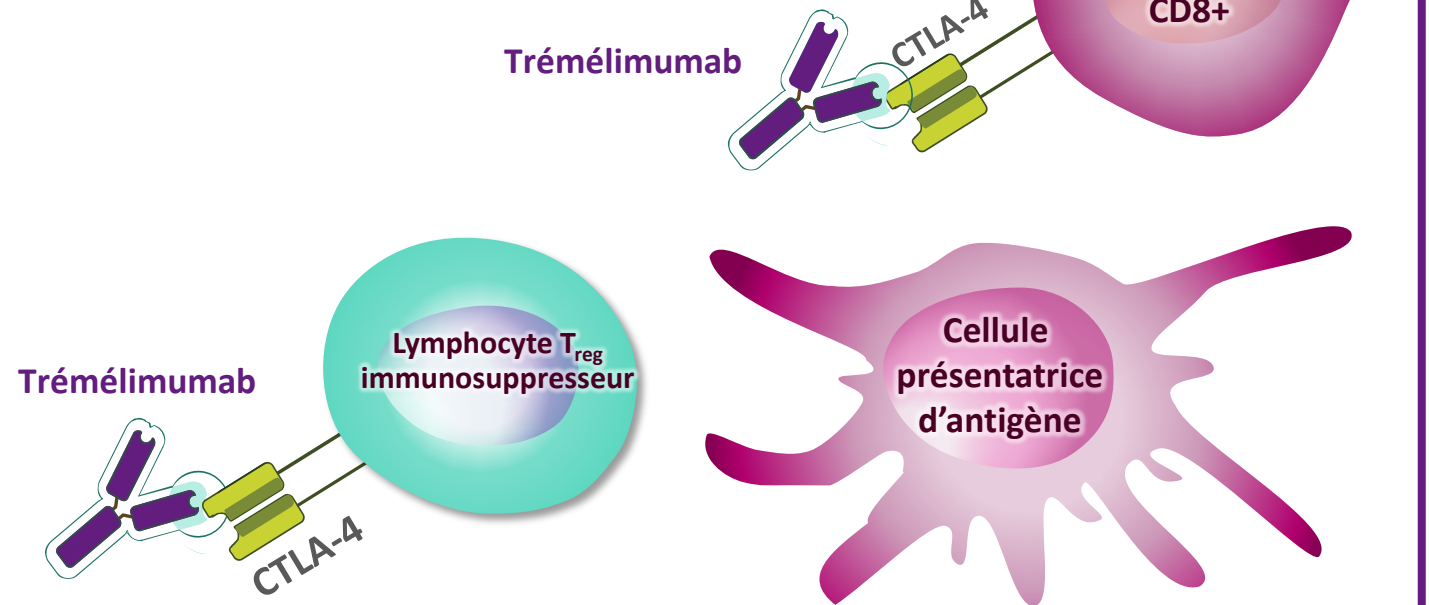


Trémélimumab

Inhibiteur du CTLA-4

Nœud lymphatique

Blocage de la signalisation des lymphocytes T suppresseurs



L'inhibition des interactions suppressives de PD-L1 et la signalisation des lymphocytes T entraînent l'activation robuste du système immunitaire et de l'activité anti-tumorale

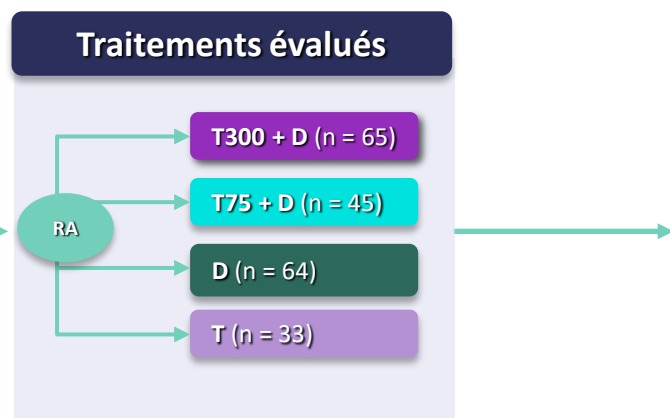
CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; T_{reg} : lymphocyte T régulateur

L'étude 22 a montré le bien-fondé du traitement novateur associant le durvalumab et le trémélimumab avec une dose d'attaque unique



Plan

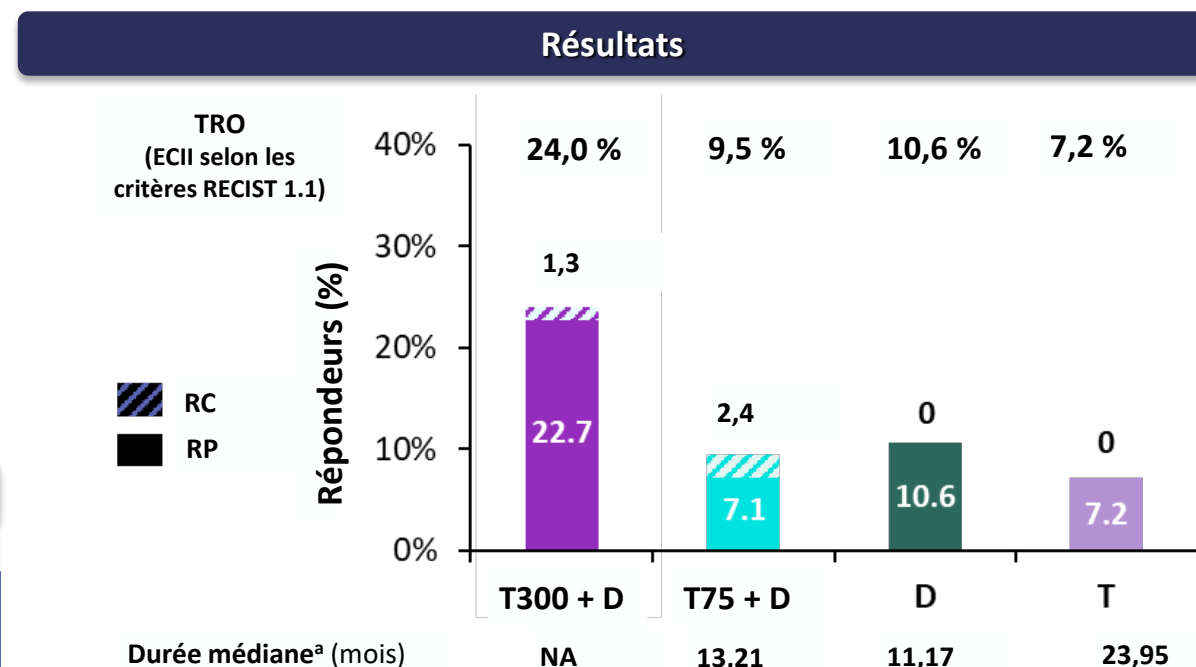
- Étude multicentrique de phase II en mode ouvert à répartition aléatoire
- Population : Patients atteints d'un CHC de stade avancé dont la maladie a progressé pendant le traitement par le sorafénib ou un autre ITK approuvé, intolérants à ces traitements ou ayant refusé de les prendre



Schémas posologiques détaillés³

| Semaine | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 | 11 | 13 | 15 | 17 | 19 | 21 | 23 | 25 | 27 | 29 | 31 | 33 | 35 | 37 | |
|-----------------|--|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| T300 + D | Trémélimumab 300 mg × 1 dose Durvalumab 1500 mg T4S | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T75 + D | Trémélimumab 75 mg × 4 doses Durvalumab 1500 mg T4S | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | Durvalumab 1500 mg T4S | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T | Trémélimumab 750 mg T4S × 7 doses, puis T12S | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Note: A pink circle highlights the first dose of Trémélimumab in the T300 + D group, labeled 'Dose d'attaque unique de trémélimumab'.



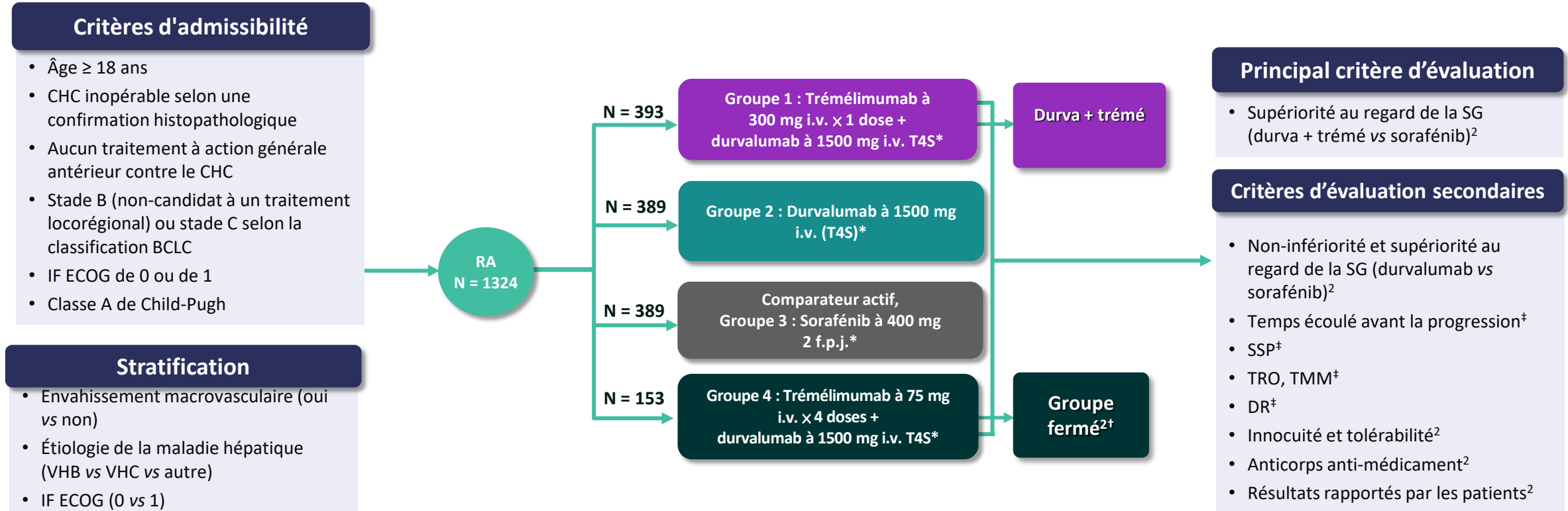
Dans tous les groupes, l'association durva + trémé avec une dose d'attaque unique a été associée au meilleur profil risques-bienfaits

CHC : carcinome hépatocellulaire; D : durvalumab; DR : durée de la réponse; durva + trémé : durvalumab à 1500 mg T4S + trémélimumab à 300 mg × 1 dose; ECII : examen central indépendant à l'insu; IC : intervalle de confiance; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; MS : maladie stable; NA : non atteint; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RC : réponse complète; RECIST v1.1 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement) version 1.1; RP : réponse partielle; T : trémélimumab; TMM : taux de maîtrise de la maladie; TRO : taux de réponse objective; T300 + D : trémélimumab à 300 mg × 1 dose + durvalumab à 1500 mg; T4S : toutes les 4 semaines; T12S : toutes les 12 semaines

Étude de phase III HIMALAYA : Plan de l'étude



Objectif : Comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association durvalumab + trémélimumab et du durvalumab en monothérapie à celles du sorafénib dans le traitement de 1^{re} intention des patients atteints d'un CHC inopérable



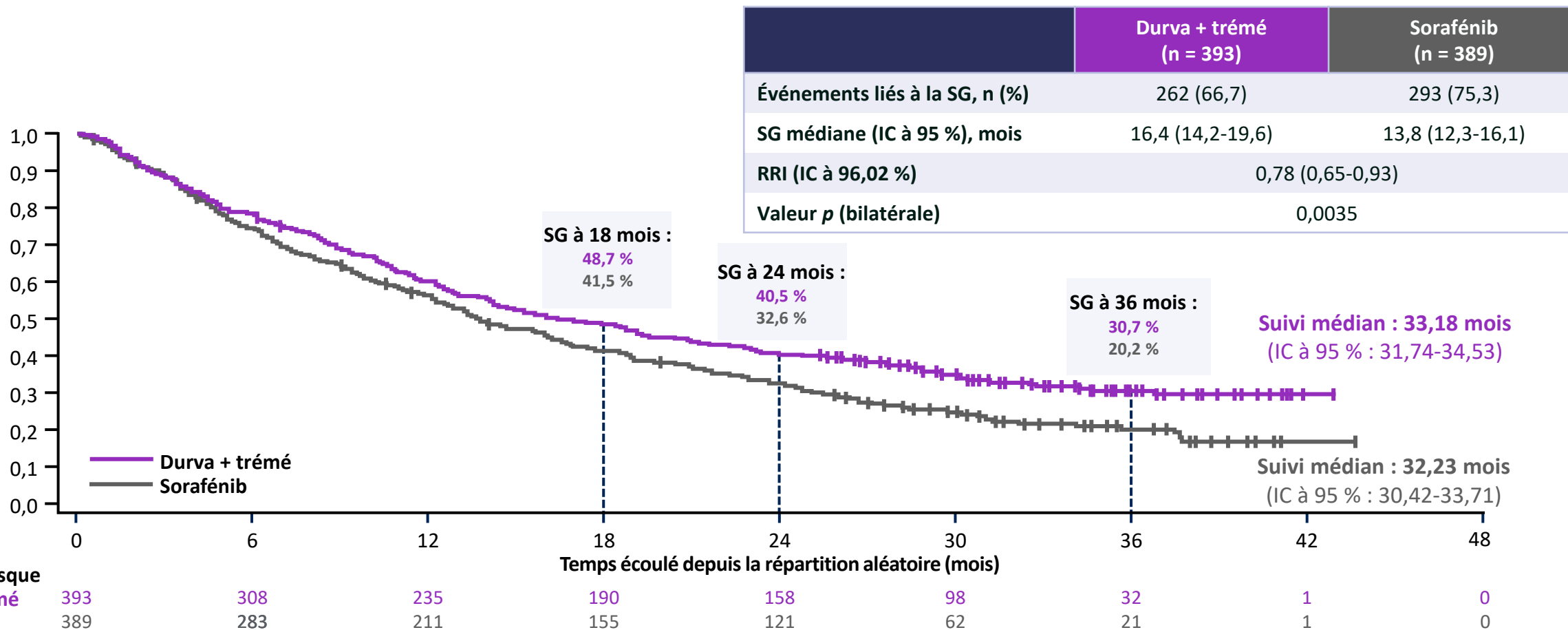
* Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. Les patients dont la maladie progressait pouvaient poursuivre le traitement seulement si, de l'avis du chercheur, ils continuaient de bénéficier du traitement et répondaient aux critères pour le traitement dans le contexte de la maladie évolutive.

† Le groupe 4 a été fermé après une analyse prévue d'une étude de phase II. Le protocole a été modifié pour répartir les patients de façon aléatoire selon un rapport 1:1:1 afin qu'ils reçoivent l'association durvalumab/trémélimumab, le durvalumab ou le sorafénib. Les patients qui avaient été affectés à ce groupe pouvaient poursuivre le traitement. Les résultats de ce groupe ne sont pas rapportés ici.

‡ Selon les critères RECIST v1.1 évalués par le chercheur.

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC : carcinome hépatocellulaire; DR : durée de la réponse; dura + trémé : durvalumab plus trémélimumab; f.p.j. : fois par jour; IF ECOG : indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; i.v. : par voie intraveineuse; RA : répartition aléatoire; RECIST v1.1 : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement) version 1.1; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; T4S : toutes les 4 semaines; TMM : taux de maîtrise de la maladie; TRO : taux de réponse objective; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C

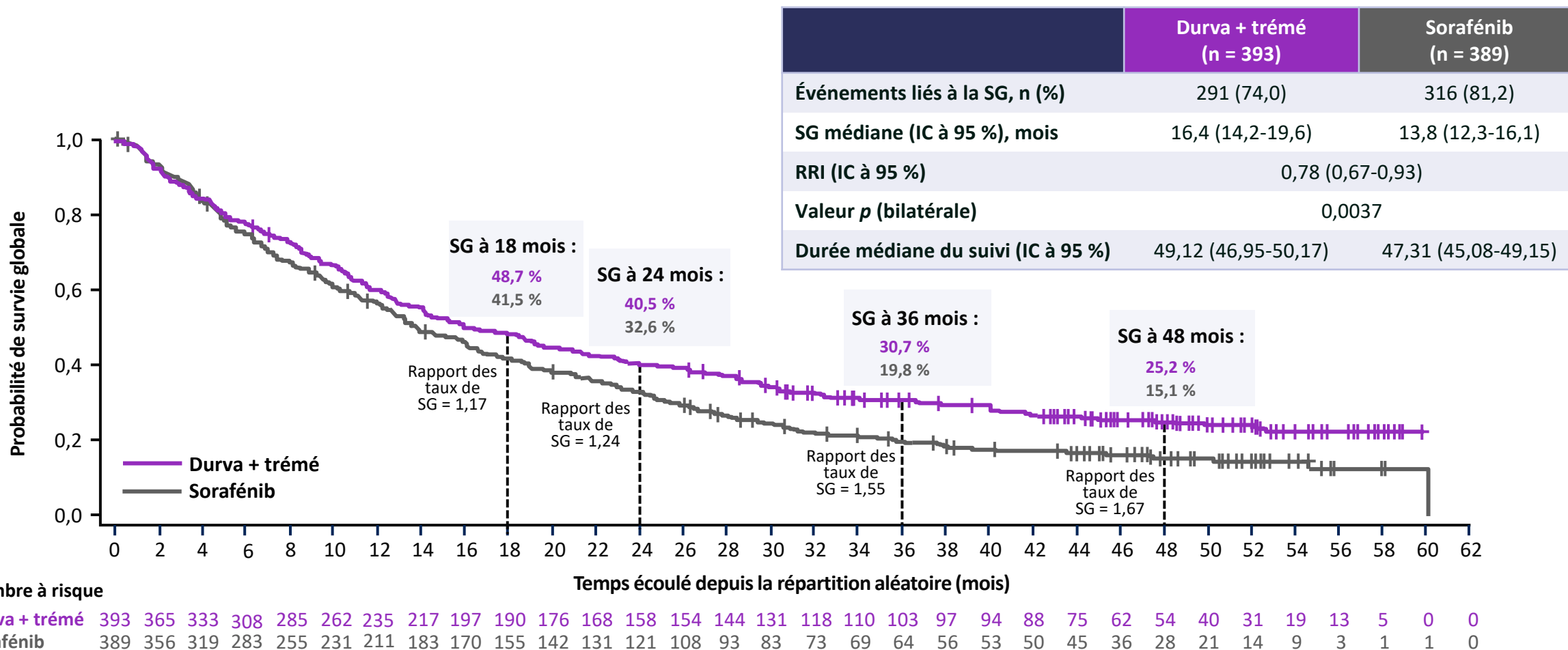
Étude HIMALAYA : SG avec l'association durvalumab/trémélimumab vs le sorafénib (critère d'évaluation principal)



Le critère d'évaluation principal de l'étude HIMALAYA a été atteint : L'association durva + trémé a été supérieure au sorafénib pour la SG.

Date limite de collecte des données : le 27 août 2021. La durée médiane du suivi a été de 33,18 mois (IC à 95 % : 31,74-34,53) pour l'association durva + trémé et de 32,23 mois (IC à 95 % : 30,42-33,71) pour le sorafénib.
 durva + trémé : durvalumab à 1500 mg T4S + trémélimumab à 300 mg × 1 dose; IC : intervalle de confiance; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; T4S : toutes les 4 semaines
 1. Abou-Alfa GK, et al. Article et annexe supplémentaire. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070.

Étude HIMALAYA : SG à 4 ans pour l'association durvalumab + trémélimumab vs le sorafénib



L'association durva + trémé a été associée à des bienfaits soutenus à long terme en ce qui concerne la SG, comparativement au sorafénib, 1 patient sur 4 ayant reçu cette association étant encore en vie après 4 ans.

Date limite de collecte des données : le 23 janvier 2023. Taux de maturité des données relatives à la SG dans les groupes durva + trémé et sorafénib : 78 %. Les RRI pour la SG et les IC à 95 % correspondants ont été calculés au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox ajusté en fonction du traitement, de l'étiologie, de l'indice fonctionnel ECOG et de la présence d'un envahissement macrovasculaire. La valeur p nominale bilatérale pour le taux de SG à 36 mois était de 0,0006.

durva + trémé : durvalumab à 1500 mg T4S + trémélimumab à 300 mg × 1 dose; ECOG : indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport de risques instantanés; SG : survie globale; T4S : toutes les 4 semaines

1. Sangro B, et al. Données présentées lors du congrès mondial de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) sur le cancer gastro-intestinal, 29 juin 2023.

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26



Résumé de l'étude HIMALAYA

Plan : Étude internationale de phase III en mode ouvert incluant des patients atteints d'un CHC inopérable qui n'avaient jamais reçu de traitement à action générale auparavant

Efficacité : L'administration d'une dose d'attaque unique de trémélimumab (inhibiteur du CTLA-4) et de durvalumab (inhibiteur du PD-L1) à intervalles réguliers s'est traduite par une amélioration significative de la SG

- Survie à 48 mois : 25,2 % vs 15,1 % avec le sorafénib

Innocuité : L'association durvalumab + trémélimumab (durva + trémé) s'est traduite par un profil risques-bénéfices favorable

- Des MIOI liées au traitement de grade 3 ou 4 ont été observées chez 12,6 % des patients¹.



Quelles caractéristiques du patient et de la tumeur vous amèneraient à envisager une association inhibiteur du PD-L1 + inhibiteur du CTLA-4?

* American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) et National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

† Le bevacizumab est un inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF).

CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; IF ECOG : indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; PD-L1 : ligand de mort programmée de type 1; SG : survie globale; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

1. Abou-Alfa GK, et al. Article et annexe supplémentaire. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070; 2. Singal AG, et al. *Hepatology.* 2023;78(6):1922. doi:10.1097/HEP.000000000000466; 3. Gordan JD, et al. *JCO.* 2024;JCO.23.02745. doi:10.1200/JCO.23.02745; 4. Reig M, et al. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.



Importance clinique

Population de patients : L'association durva + trémé a récemment été approuvée chez les patients atteints d'un CHC inopérable qui :

- ont besoin d'un traitement à action générale;
- ont une fonction hépatique préservée (classe A de Child-Pugh) et un bon indice fonctionnel (IF ECOG 0-1)^{2,3}.

Place dans le traitement : D'après les lignes directrices cliniques*, l'association durva + trémé rejoint l'association atézolizumab + bevacizumab en tant que traitements de première intention par excellence dans cette population de patients²⁻⁴



Traitements à venir :

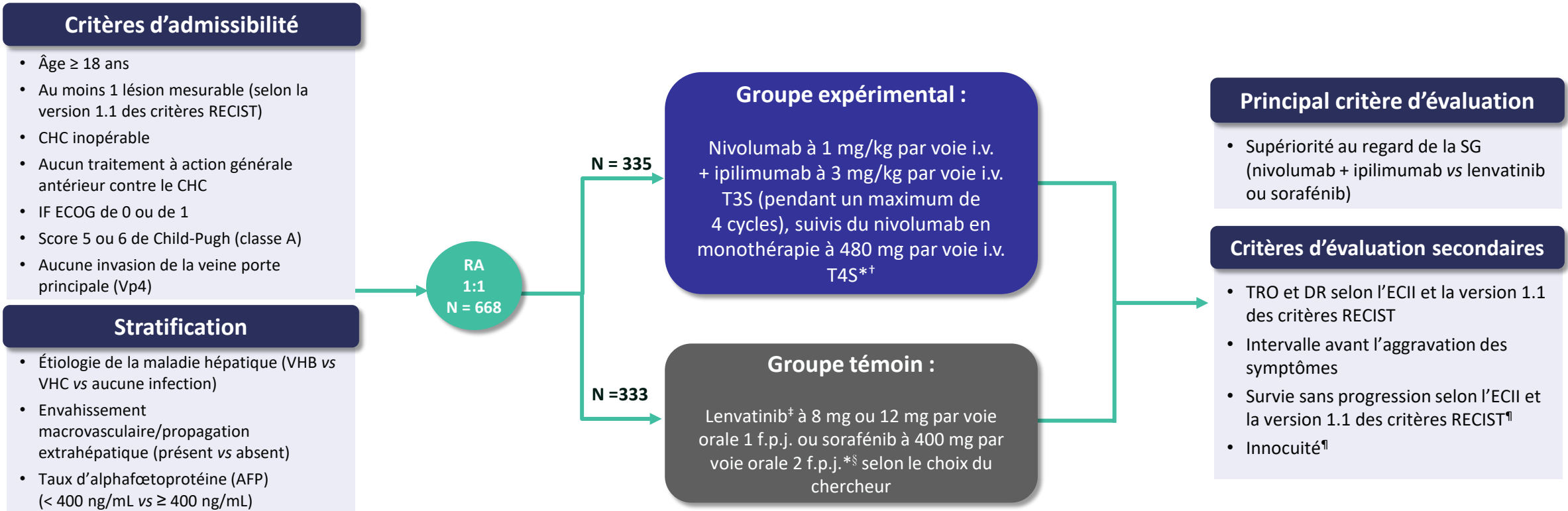
Nivolumab + ipilimumab



Étude de phase III CheckMate-9DW : Plan de l'étude



Objectif : Comparer l'efficacité et l'innocuité du traitement associant le nivolumab à l'ipilimumab à celles du lenvatinib ou du sorafénib selon le choix du chercheur, dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CHC inopérable.



* Traitement jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, le retrait du consentement (tous les groupes) ou l'atteinte de la durée maximale du traitement, soit 2 ans (groupe ipi + nivo uniquement).

† Au moins 1 dose de l'association ipilimumab + nivolumab requise avant d'entreprendre le traitement par le nivolumab en monothérapie.

‡ 8 mg par voie orale 1 f.p.j. si poids corporel < 60 kg; 12 mg par voie orale 1 f.p.j. si poids corporel \geq 60 kg.

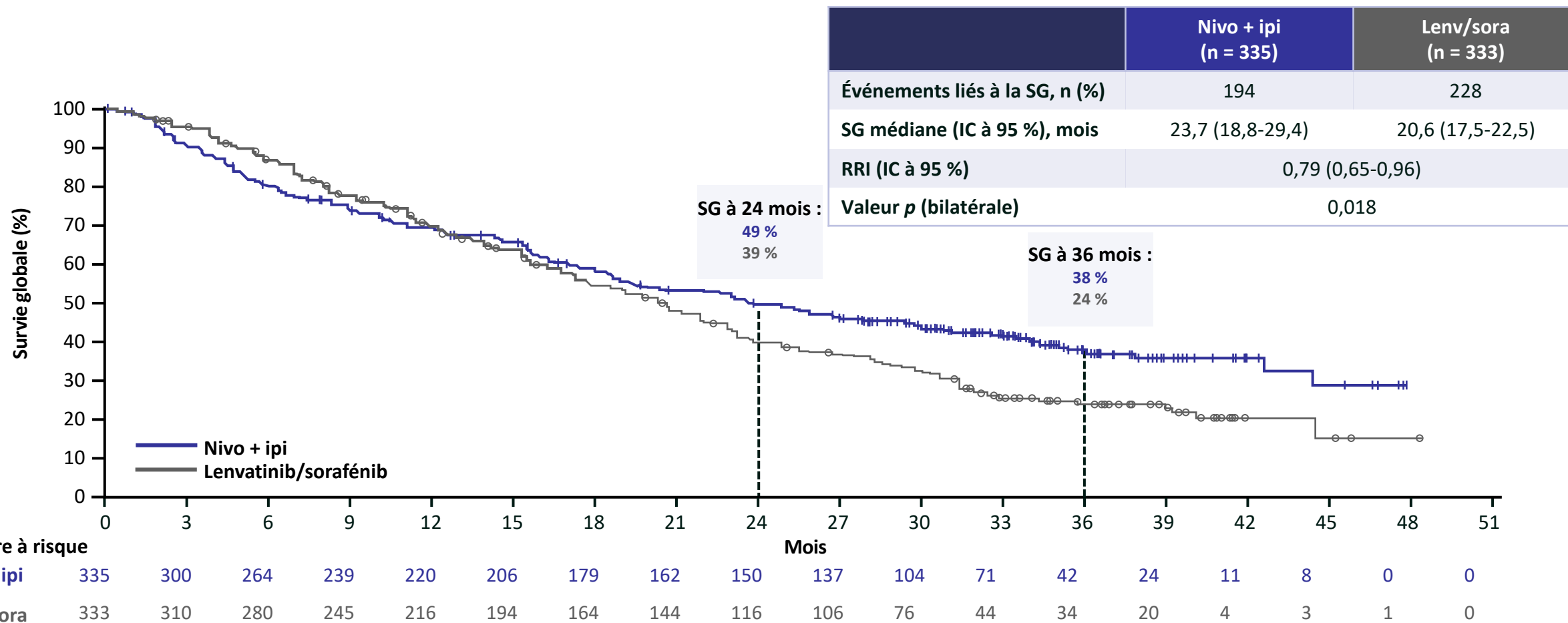
§ Parmi les 325 patients traités par le lenvatinib/sorafénib : 275 patients (85 %) ont reçu du lenvatinib et 50 patients (15 %) ont reçu du sorafénib.

¶ Critères d'évaluation exploratoires.

AFP : alphafoetoprotéine; BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC : carcinome hépatocellulaire; DR : durée de la réponse; dura + trémé : durvalumab plus trémélimumab; f.p.j. : fois par jour; IF ECOG : indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; i.v. : intraveineuse; RA : répartition aléatoire; RECIST v1.1 : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides au traitement) version 1; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; T4S : toutes les 4 semaines; TRO : taux de réponse objective; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C

1. Galle PR, *et al.* Présentation au congrès annuel de l'ASCO : 4 juin 2024. Résumé n° LBA4008.

Étude CheckMate-9DW : SG avec l'association nivolumab + ipilimumab comparativement au lenvatinib ou au sorafénib selon le choix du chercheur



Le critère d'évaluation principal de l'étude CheckMate-9DW a été atteint : l'association nivolumab + ipilimumab a été supérieure au lenvatinib/sorafénib pour la SG

Suivi médian (min.-max.) : 35,2 (26,8-48,9) mois. La SG médiane a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. RRI et IC à 95 % calculés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié. RRI pour la comparaison entre l'association nivo + ipi et le lenv/sora. IC : intervalle de confiance; lenv/sora : lenvatinib ou sorafénib; nivo + ipi : association nivolumab + ipilimumab; RRI : rapport de risques instantanés

Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : posologie et administration



Évaluations initiales avant d'entreprendre un traitement conférant une double inhibition des points de contrôle immunitaire pour le CHC inopérable



Évaluations initiales habituelles en cas de CHC inopérable, en prêtant une attention particulière à ce qui suit :

| CATÉGORIE | ÉVALUATIONS RECOMMANDÉES |
|--|--|
| Antécédents médicaux et examen physique | <ul style="list-style-type: none">Recherche des troubles préexistants :<ul style="list-style-type: none">Maladies auto-immunes graves^{1,2}Maladie intestinale inflammatoire^{1*}Troubles respiratoires, dermatologiques, ou endocriniens^{1,2}Hépatite virale²Greffe d'organe antérieure³Antécédents d'immunodéficienceÉvaluer la maladie hépatique sous-jacente et la cirrhose (score de Child-Pugh)Obtenir les antécédents de réactions liées à la perfusion |
| Analyses de laboratoire et imagerie | <ul style="list-style-type: none">Tests de la fonction hépatique (ASAT/ALAT, bilirubine)^{5,6,7}Tests de la fonction thyroïdienne (TSH, fT4)^{5,6,7}Tests de la fonction rénale (créatinine sérique)^{5,6}Tests de la glycémie^{1-2,7}Électrolytes (pour l'ipilimumab et le nivolumab)^{6,7} |
| Autres | <ul style="list-style-type: none">Réaliser un bilan médicamenteux optimiséVérifier les interactions médicamenteuses |

? Comment les évaluations initiales sont-elles coordonnées entre les membres de l'équipe multidisciplinaire au sein de votre établissement?





* Les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire pourraient être exposés à un risque plus élevé d'exacerbation passagère de leur maladie sous-jacente¹.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; CHC : carcinome hépatocellulaire; fT4 : thyroxine libre; TSH : thyroïdostimuline

1. Cancer Care Alberta – Follow-up and Management of Checkpoint Inhibitor Related Toxicities in Cancer Patients. Publié en février 2022. Consulté le 19 avril 2024; 2. Action Cancer Ontario. Monographie du trémélimumab. Publiée en avril 2024. Consultée le 6 mai 2024; 3. Singal AG, et al. *Hepatology*. 2023;78(6):1922. doi:10.1097/HEP.000000000000466; 4. Monographie 1. 13 mai 2024; 5. Monographie 2. 29 mai 2024; 6. Monographie 3. 7 décembre 2023; 7. Monographie 4. 17 mai 2024.

Durvalumab/trémélimumab : posologie et administration



| CALENDRIER D'ADMINISTRATION (patients pesant ≥ 30 kg) ^{2*†} | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---------------|---|---|---|---------------|----|----|----|---|
| Cycle de 28 jours | Cycle 1 | | | | Cycle 2 | | | | Cycle 3 | | | | → |
| Semaine | 1 (Jour 1) | 2 | 3 | 4 | 5 (Jour 1) | 6 | 7 | 8 | 9 (Jour 1) | 10 | 11 | 12 | |
| Trémélimumab 300 mg par voie i.v. × 1 dose | ● | | | | | | | | | | | | |
| Durvalumab[‡] à 1500 mg par voie i.v. T4S | ● | | | | ● | | | | ● | | | | |
| ADMINISTRATION* | | | | | | | | | | | | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> Utiliser des sacs pour perfusion et des filtres distincts pour chaque produit^{1,2} Observer une technique aseptique; les deux agents ne contiennent aucun agent de conservation^{1,2} Administer la solution de perfusion immédiatement après sa préparation^{1,2} | | | | | | | | | | | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> Les deux agents sont administrés séparément par voie intraveineuse sous forme de solutions pour perfusion durant 60 minutes au moyen d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile à pores de 0,2 ou de 0,22 micron et à faible liaison protéique^{1,2} Le jour 1 du cycle 1, administrer le trémélimumab en premier, suivi du durvalumab <ul style="list-style-type: none"> Observer le patient pendant 60 minutes après la perfusion de trémélimumab[§] | | | | | | | | | | | | |

On n'a pas établi d'interactions avec les médicaments, les aliments et les analyses de laboratoire.

L'effet d'une insuffisance rénale grave ou modérée[§] sur la pharmacocinétique du médicament n'est pas connu[¶].

* Veuillez consulter la monographie du durvalumab et du trémélimumab pour connaître toutes les directives posologiques et les consignes d'administration. † Pour les patients pesant < 30 kg, le trémélimumab s'administre à raison de 4 mg/kg le jour 1 du cycle 1, et le durvalumab à raison de 20 mg/kg le jour 1 du cycle 1 et en monothérapie aux cycles subséquents (T4S)². ‡ Poursuivre le traitement par le durvalumab jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables². § Pour le cycle 1 : prendre les signes vitaux immédiatement avant le début de la perfusion de trémélimumab, 30 minutes après le début de la perfusion (au milieu de la perfusion), à la fin de la perfusion et selon l'état clinique. Il faut observer les patients 1 heure après le traitement (c.-à-d. une heure après la fin de la perfusion de durvalumab) pour détecter des signes de réaction à la perfusion, par exemple : frissons, démangeaisons, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, essoufflement, respiration sifflante, étourdissements, fièvre, enflure du visage ou douleur dorsale/cervicale³. ¶ Une insuffisance rénale grave se définit comme une clairance de la créatinine (CICr) de 15-29 mL/min. Dans le cas du durvalumab, les effets d'une insuffisance rénale modérée ou grave ne sont pas connus¹. Dans le cas du trémélimumab, l'effet d'une insuffisance rénale grave n'est pas connu². ¶ Concerne le trémélimumab et le durvalumab^{1,2}. i.v. : intraveineuse; T4S : toutes les 4 semaines.

1. Monographie 2. 29 mai 2024; 2. Monographie 1. 13 mai 2024. 3. BC Cancer. Protocol Summary for First-Line Treatment of Advanced HCC using Tremelimumab and Durvalumab.

http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Gastrointestinal/GITREMDUR_Protocol.pdf.



Nivolumab/ipilimumab : posologie et administration



CALENDRIER D'ADMINISTRATION^{1*} (selon l'étude CheckMate 9DW)

| | Jusqu'aux 4 premiers cycles (cycles de 21 jours) | | | Cycles subséquents (cycles de 28 jours) | | | |
|---|--|---|---|---|---|---|---|
| Semaine | 1 (Jour 1) | 2 | 3 | 1 (Jour 1) | 2 | 3 | 4 |
| Ipilimumab 3 mg/kg i.v. T3S (jusqu'à 4 cycles) | ● | | | | | | |
| Nivolumab 1 mg/kg i.v. T3S (jusqu'à 4 cycles), puis 480 mg i.v. T4S en monothérapie [†] | ● | | | ● | | | |

ADMINISTRATION* (selon les recommandations de la monographie pour le mélanome)

| | |
|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> Utiliser des sacs de perfusion et des filtres distincts pour chaque perfusion^{2,3} Observer une technique aseptique; les deux agents ne contiennent aucun agent de conservation^{2,3} |
|  | <ul style="list-style-type: none"> Les deux agents sont administrés séparément par voie intraveineuse sous forme de solutions pour perfusion durant 30 minutes^{2,3} Le jour 1 du cycle 1 (et pour jusqu'à 3 autres cycles), administrer le nivolumab en premier, suivi de l'ipilimumab³ |

**On n'a pas établi d'interactions avec les médicaments, les aliments et les analyses de laboratoire.
L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du médicament n'est pas connu[§].**

*Les monographies du nivolumab et de l'ipilimumab ne contiennent pas de renseignements sur la posologie et l'administration du produit dans le carcinome hépatocellulaire inopérable. Les renseignements posologiques proviennent de l'étude de phase III CheckMate 9DW et les recommandations ci-dessus sur l'administration concernent l'indication du produit dans le mélanome non résecable ou métastatique.

[†]Dans l'étude CheckMate 9DW, le traitement par le nivolumab se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables, le retrait du consentement ou pendant une durée maximale de 2 ans¹.

[§] Tant pour le nivolumab que pour l'ipilimumab^{2,3}.

i.v. = voie intraveineuse.

1. Galle PR, *et al.* Présentation au congrès annuel de l'ASCO : 4 juin 2024. Résumé n° LBA4008. 2. Monographie 3. 7 décembre 2023; 3. Monographie 4. 17 mai 2024.

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

Le durvalumab/trémélimumab et le nivolumab/ipilimumab s'administrent selon des schémas posologiques différents



Durvalumab/trémélimumab¹

Inhibiteur du
CTLA-4

Trémélimumab, administré en **une seule dose** d'attaque

Posologie dans
le traitement du

CHC¹⁻²



Posologie d'après la monographie du produit^{1*}

- **Trémélimumab** à 300 mg par voie i.v. × 1 dose (dose d'attaque unique)
- **Durvalumab** à 1500 mg par voie i.v. T4S jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables

Nivolumab/ipilimumab²

Ipilimumab, administré en **doses multiples**

Posologie d'après l'étude CheckMate-9DW²

- **Ipilimumab** : 3 mg/kg par voie i.v. T3S jusqu'à 4 cycles
- **Nivolumab** : 1 mg/kg par voie i.v. jusqu'à 4 cycles, suivi de 480 mg par voie i.v. T4S en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables



Quelle est votre expérience avec la posologie et l'administration des traitements suivants?

- **Nivolumab/ipilimumab**
- **Durvalumab/trémélimumab**

* La dose indiquée est celle pour les patients pesant > 30 kg. Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 4 mg/kg de trémélimumab en une seule dose, suivie de 20 mg/kg de durvalumab au jour 1 du cycle 1; poursuivre le traitement par le durvalumab à raison de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.
CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; T2S : toutes les 2 semaines; T3S : toutes les 3 semaines; T4S : toutes les 4 semaines; T6S : toutes les 6 semaines

Inhibiteurs du CTLA-4 + PD-L1/PD-1 : Surveillance et prise en charge des manifestations indésirables



Durvalumab/trémélimumab et nivolumab/ipilimumab :

manifestations indésirables (MI) et manifestations indésirables
d'origine immunitaire (MIOI)

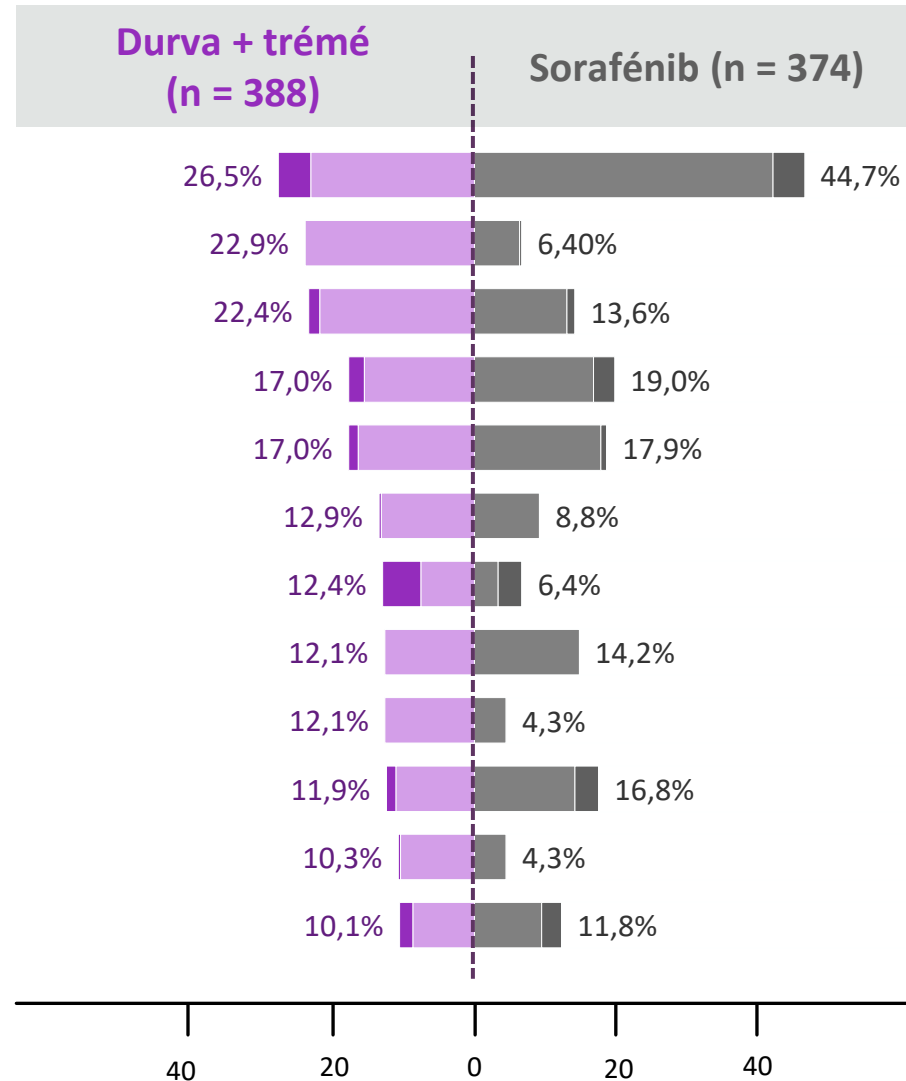


Étude HIMALAYA : MIST les plus fréquentes (> 10 % des patients)



Population de l'analyse de l'innocuité*

- ! Diarrhée
- ! Prurit
- ! Éruption cutanée
- Fatigue
- Diminution de l'appétit
- Pyrexie
- Élévation du taux d'ASAT
- Nausées
- ! Hypothyroïdie
- Douleur abdominale
- Insomnie
- Asthénie



! MI ayant une composante d'origine immunitaire

- Durva + trémé, grade 3 ou 4
- Durva + trémé, grade 1 ou 2
- Sorafénib, grade 1 ou 2
- Sorafénib, grade 3 ou 4

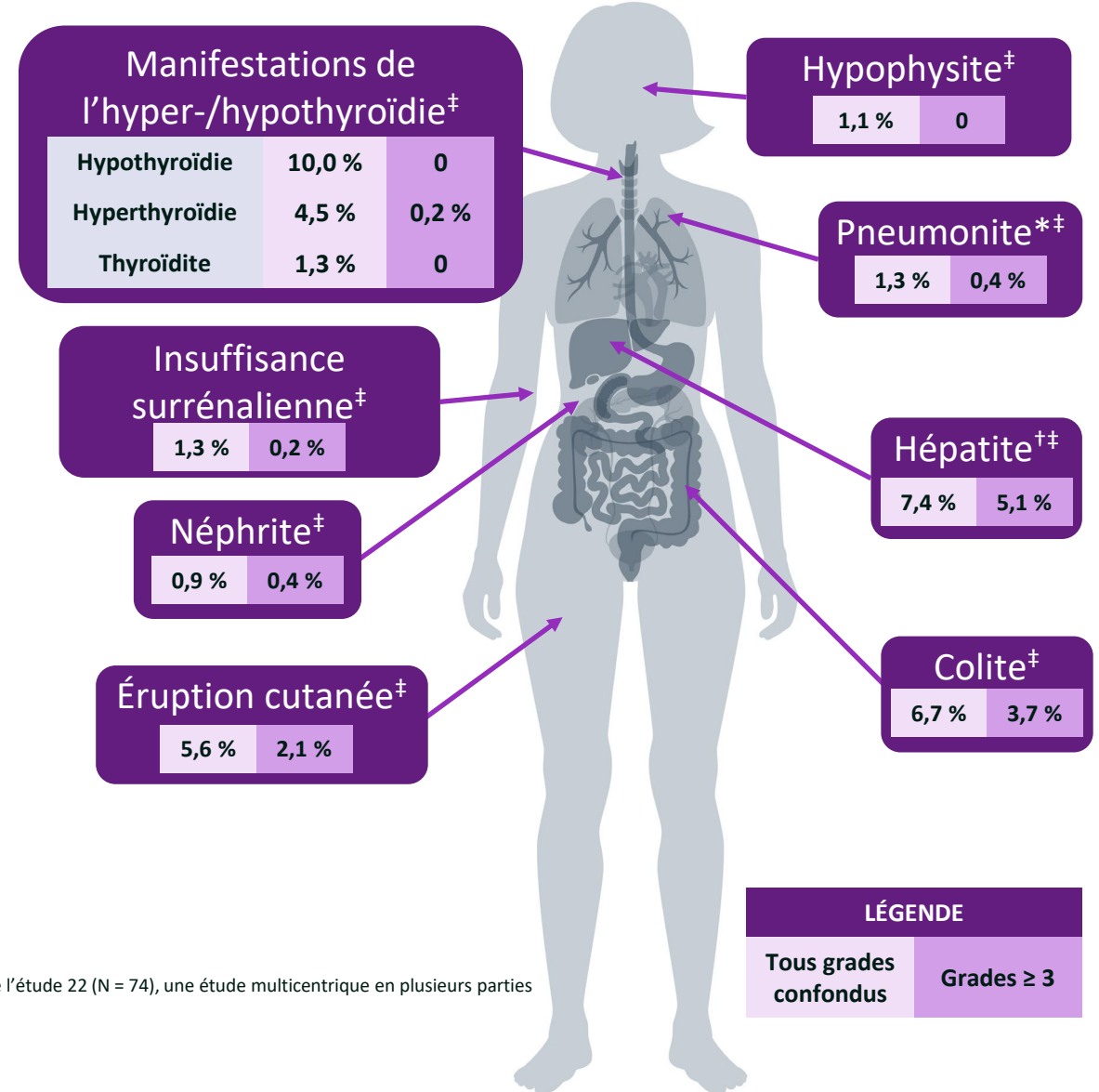
ASAT : aspartate aminotransférase; durva + trémé : durvalumab + trémélimumab; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; MIST : manifestation indésirable survenue pendant le traitement

1. Abou-Alfa GK, et al. *NEJM Evidence*. 2022;1(8):EVIDoA2100070. doi:10.1056/EVIDoA2100070.

Durvalumab/trémélimumab : bref aperçu des MI d'origine immunitaire



| RÉSULTATS DE L'ÉTUDE HIMALAYA | | |
|--|-------------------------|---------------------|
| Manifestation, n (%) | Durva + trémé (n = 388) | Sorafénib (n = 374) |
| MIOI liées au traitement | | |
| Toute MIOI | 134 (34,5) | 21 (5,6) |
| Toute MIOI de grade 3 ou 4 | 49 (12,6) | 9 (2,4) |
| Toute MIOI ayant entraîné le décès | 6 (1,5) | 0 |
| Toute MIOI ayant mené à l'abandon | 22 (5,7) | 6 (1,6) |
| Toute MIOI ayant nécessité une corticothérapie à forte dose | 78 (20,1) | 7 (1,9) |



* Des manifestations de grade 5 (mortelles) sont survenues chez 0,2 % des patients (1 patient).

† Des manifestations de grade 5 (mortelles) sont survenues chez 0,6 % des patients (3 patients).

‡ Les données concernant les réactions indésirables sont fondées sur les résultats de 462 patients traités au cours de l'étude HIMALAYA et de l'étude 22 (N = 74), une étude multicentrique en plusieurs parties menée en mode ouvert².

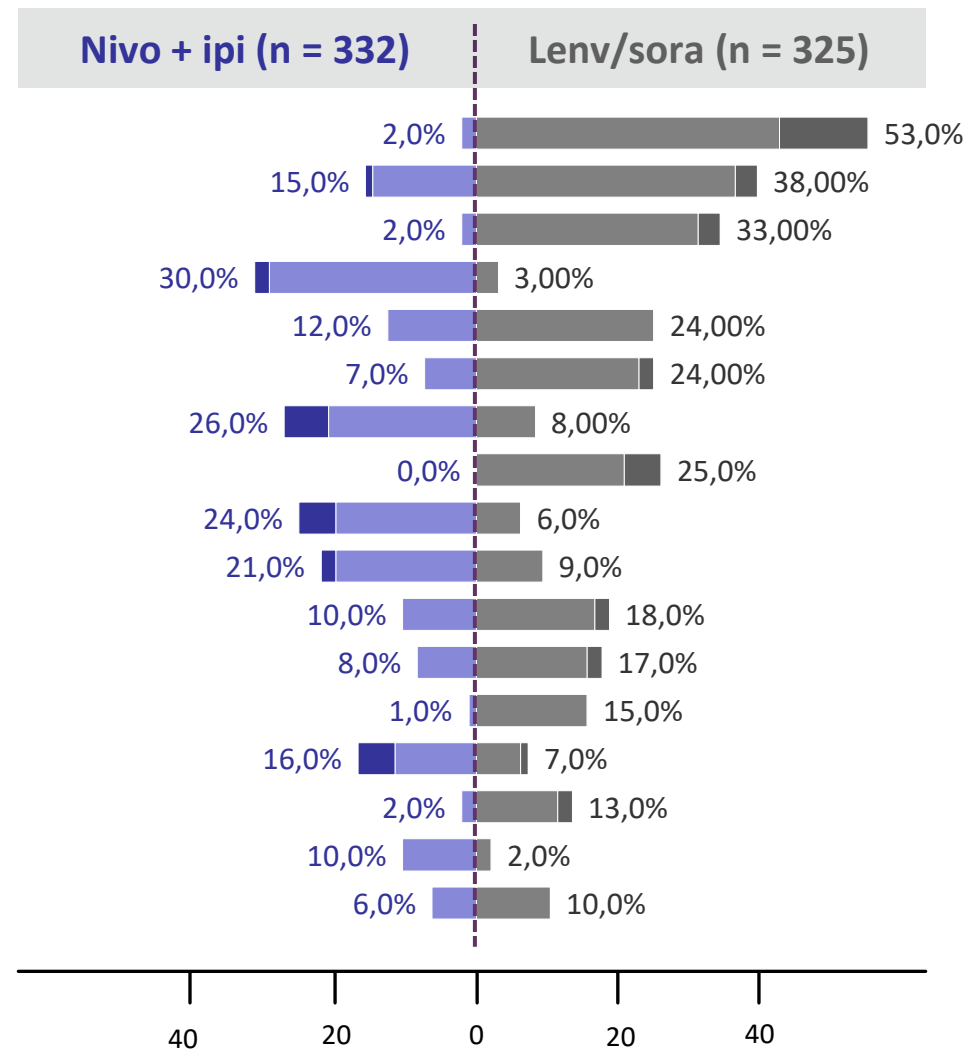
durva + trémé : durvalumab + trémélimumab; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire

Étude CheckMate-9DW : MIST les plus fréquentes (≥ 10 % des patients)



Population de l'analyse de l'innocuité*

- Hypertension
- ! Diarrhée
- Syndrome main-pied (EPP)
- ! Prurit
- ! Hypothyroïdie
- Diminution de l'appétit
- Élévation du taux d'ASAT
- Protéinurie
- Hausse du taux d'ALAT
- ! Éruption cutanée
- Asthénie
- Fatigue
- Dysphonie
- Hausse du taux de lipase
- Perte pondérale
- ! Hyperthyroïdie
- Nausées



! MI ayant une composante d'origine immunitaire

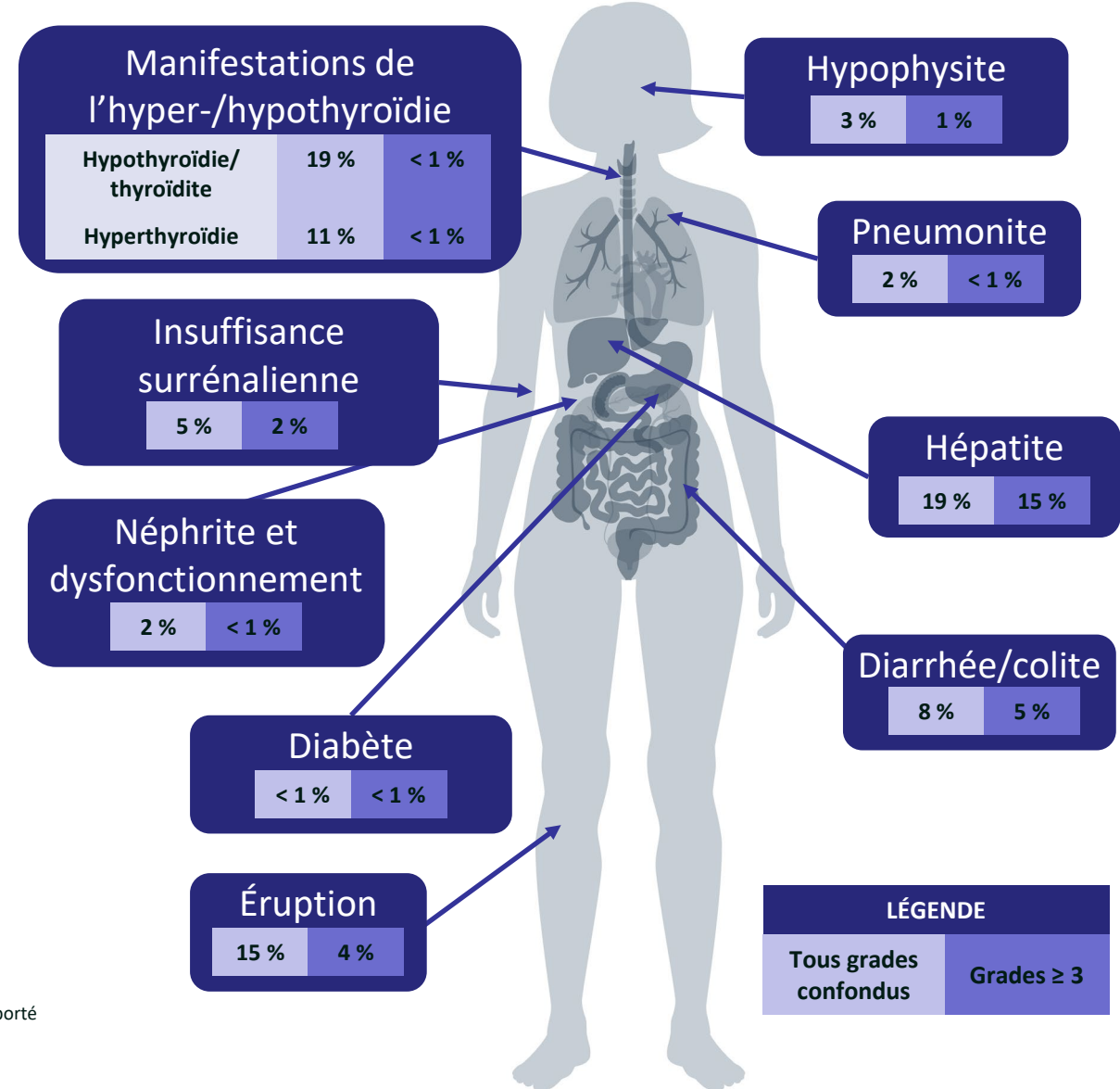
- Nivo + ipi, grade 3 ou 4
- Nivo + ipi, grade 1 ou 2
- Lenv/sora, grade 1 ou 2
- Lenv/sora, grade 3 ou 4

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; EPP : érythrodysesthésie palmoplantaire; lenv/sora : lenvatinib ou sorafénib; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; MIST : manifestation indésirable survenue pendant le traitement; nivo + ipi : nivolumab + ipilimumab

Nivolumab/ipilimumab : bref aperçu des MI d'origine immunitaire



| RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CHECKMATE-9DW | | |
|---|----------------------|---------------------|
| Manifestation, n (%) | Nivo + ipi (n = 332) | Lenv/sora (n = 325) |
| MIOI | | |
| Toute MIOI | 191 (58) | NR |
| Toute MIOI de grade 3 ou 4 | 93 (28) | NR |
| Toute MIOI ayant mené à l'abandon | 42 (13) | NR |
| Toute MIOI ayant nécessité une corticothérapie à forte dose | 96 (29) | NR |



lenv/sora : lenvatinib ou sorafénib; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; nivo + ipi : nivolumab + ipilimumab; NR : non rapporté

1. Galle PR, et al. Présentation au congrès annuel de l'ASCO : 4 juin 2024. Résumé n° LBA4008.

Manifestations indésirables d'origine immunitaire (MIOI) : Prise en charge générale



La détection des MIOI et leur prise en charge adéquate sont essentielles



MIOI¹⁻³

- Dues à l'activation non spécifique du système immunitaire
- Peuvent toucher n'importe quel système ou appareil de l'organisme, le plus souvent la peau, le tractus gastro-intestinal, le foie, les poumons et le système endocrinien
- La prise en charge varie selon le système ou l'appareil de l'organisme touché.

Prise en charge générale selon le grade^{4,5}

| | | |
|--|----------------|---|
| | GRADE 1 | Poursuivre le traitement par un IPCI sous étroite surveillance* |
| | GRADE 2 | Suspendre le traitement par un IPCI et envisager de le reprendre lorsque les symptômes reviennent à un grade ≤ 1 |
| | GRADE 3 | Suspendre le traitement par un IPCI et entreprendre une corticothérapie à forte dose Les cas réfractaires peuvent nécessiter un autre traitement immunosuppresseur |
| | GRADE 4 | Cesser définitivement le traitement par un IPCI [†] |

Points essentiels pour les professionnels de la santé¹⁻⁶

Temps



- Il est essentiel de détecter et de traiter précocement les MIOI, car celles-ci peuvent s'aggraver rapidement
- Le moment d'apparition des MIOI varie; elles peuvent survenir des mois après la fin du traitement

Identification



- Le tableau clinique, l'apparition et la durée des MIOI diffèrent de celles associées à la chimiothérapie classique
- Il faut toujours envisager les MIOI dans le cadre d'un diagnostic différentiel

Références



- Seuil bas pour référer vers un spécialiste
- Dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, infectiologie, hépatologie et autres spécialités

* À l'exception de certains effets toxiques cardiaques, hématologiques et neurologiques^{1,6}. † À l'exception des endocrinopathies qui ont été maîtrisées par une hormonothérapie substitutive⁶.

IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire

1. Brahmer JR, et al. *JCO*. 2018;36(17):1714-1768; 2. Abu-Sbeih H, et al. *JIPO*. 2020;1(1):7-18; 3. BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for Management of Immune-Mediated Adverse Reactions to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. Février 2022. Consulté le 12 avril 2024.

http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Protocol.pdf; 4. Cancer Care Alberta. Follow-up and Management of Checkpoint Inhibitor Related Toxicities in Cancer Patients. Publié en février 2022. Consulté le 6 mai 2024.

<https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp018-immunotherapy-toxicities.pdf>; 5. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management - Clinical Practice Guideline – Version 1, mars 2018.

<https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>. Consulté le 12 avril 2024; 6. Schneider BJ, et al. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126.

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

Les corticostéroïdes sont la pierre angulaire du traitement des MIOI¹⁻⁵

Arrêt graduel de la corticothérapie



- Réduire lentement la dose
- Durée recommandée : au moins 4 semaines
- Sensibiliser les patients à l'importance d'arrêter graduellement le traitement

Gérer les risques de la corticothérapie à forte dose/à long terme*²⁻⁴

| | |
|--------------------|---|
| Infection | Envisager un traitement prophylactique pour les infections bactériennes opportunistes (p. ex. TMP/SMX pour la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>) ^{3,4†} |
| Gastrite | Envisager les IPP ou les antagonistes des récepteurs H ₂ ⁴ |
| Ostéoporose | Envisager des suppléments de calcium et de vitamine D ⁴ |
| Diabète | Surveiller la glycémie ⁴ |

Autres immunosuppresseurs^{1-3,5-6}

- À utiliser en l'absence d'amélioration avec la corticothérapie^{1,3}
- **Agents d'utilisation courante**[‡] : Infliximab[§], mofétilmycophénolate (avis d'expert)
- **Autres options**[‡] : Azathioprine, cyclophosphamide, immunoglobuline intraveineuse (IgIV), méthotrexate, tacrolimus, védolizumab et autres^{1,3-5}

Traitements de soutien et modalités thérapeutiques selon la MIOI^{1-3,5}

| | |
|---------------------------|--|
| Diarrhée/colite | Lopéramide, réhydratation orale, antibiothérapie prophylactique |
| Réactions cutanées | Diphenhydramine, hydroxyzine, émoullissants, antibiotiques oraux |
| Pneumonite | Antibiothérapie prophylactique, oxygène, assistance respiratoire |
| Hyperthyroïdie | Bêtabloquants, méthimazole ou propylthiouracil [¶] |
| Hypothyroïdie | Lévothyroxine |

* La définition de la corticothérapie à long terme varie de 30 jours² à < 4 semaines³.

† Le traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est recommandé s'il est prévu de traiter le patient avec > 20 mg de prednison pendant > 4 semaines⁴. ‡ Les autres agents immunosuppresseurs dépendent de la MIOI à prendre en charge.

§ L'infliximab peut induire une hépatite non infectieuse ou une lésion hépatique⁸. ¶ Envisager le méthimazole ou le propylthiouracil en cas de maladie de Basedow^{3,5}. Les antithyroïdiens ne sont pas recommandés lorsque la thyrotoxicose résulte d'un processus destructeur⁴.

Cité avec l'autorisation des auteurs des lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN Guidelines[®]) relatives à la prise en charge des effets toxiques d'origine immunitaire V.1.2024. © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Tous droits réservés. Pour consulter la version intégrale la plus récente des lignes directrices, visiter le NCCN.org.

Antagoniste des récepteurs H₂ : antagoniste des récepteurs de l'histamine de type 2; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; TMP/SMX : triméthoprime/sulfaméthoxazole

1. Brahmer JR, et al. *JCO*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385; 2. Abu-Sbeih H, et al. *JIPO*. 2020;1(1):7-18; 3. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management - Clinical Practice Guideline – Version 1, mars 2018. Consulté le 12 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>; 4. National Comprehensive Cancer Network[®]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.2024. Publié en ligne le 7 décembre 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf; 5. BC Cancer Protocol Summary for Management of Immune-Mediated Adverse Reactions to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. Février 2022. Consulté le 7 mai 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Protocol.pdf; 6. Schneider BJ, et al. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126. 7. Bjornsson HK, et al. *J. Hepatol*. 2022;76(1):86-92

Lignes directrices combinées de BC Cancer et d'ACO sur la prise en charge des MIOI



**Diarrhée/
colite**



**Réactions
cutanées**



Pneumonite



Hépatite



Néphrite



**Insuffisance
surrénalienne**



Hypothyroïdie



**Hyperthyroïdie/
thyroïdite**



**Hypophysite/
hypopituitarisme**



**Réactions liées à
la perfusion**

Lignes directrices et ressources canadiennes sur la prise en charge des MIOI

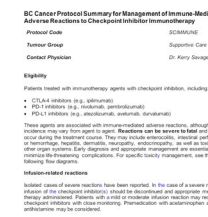


BC Cancer

Trousse d'outils :
 Immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle pour le personnel infirmier autorisé

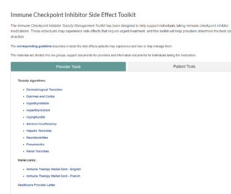


Résumé du protocole :
 Prise en charge des réactions indésirables d'origine immunitaire à l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle



Action Cancer Ontario (ACO)

Trousse d'outils :
 Effets secondaires des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

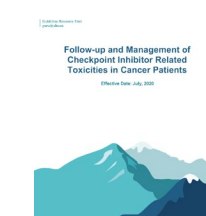


Lignes directrices de pratique clinique :
 Prise en charge des effets toxiques des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire



Cancer Care Alberta

Lignes directrices de pratique clinique :
 Suivi et prise en charge des effets toxiques associés aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez les patients atteints d'un cancer



OnCible

Guide de ressources pour les professionnels de la santé :
 Présentation, prévention et prise en charge des manifestations indésirables (connexion nécessaire)



1. BC Cancer. Immunotherapy Checkpoint Inhibitor Toolkit for Registered Nurses. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/immunotherapy-checkpoint-inhibitors>; 2. BC Cancer : Protocol Summary for Management of Immune-Mediated Adverse Reactions to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. Publié le 1^{er} février 2022. Consulté le 8 mai 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Protocol.pdf; 3. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Side Effect Toolkit. Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advise/modality/immunotherapy/immune-therapy-toolkit>; 4. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management. Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointinhibitor.pdf>; 5. Cancer Care Alberta. Clinical Practice Guideline: Follow-up and Management of Checkpoint Inhibitor Related Toxicities in Cancer Patients. Publié en juillet 2020. Consulté le 8 mai 2024. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp018-immunotherapy-toxicities.pdf>. 6. OnCible. Un guide ressource pour pharmacien(ne)s sur les thérapies ciblées pour le traitement du cancer. Consulté le 20 juin 2024. <https://ontargetonco.com/fr>.

Lignes directrices et ressources internationales sur la prise en charge des MIOI



ACCC Immuno-Oncology Institute

Ressources destinées aux centres de traitement du cancer dans les communautés plus modestes (p. ex. au Nouveau-Brunswick), résumés des références



AIM with Immunotherapy

Plans d'action pour les patients, trousse d'outils pour les professionnels de la santé, tutoriels vidéo, autres ressources



Lignes directrices de l'ASCO

Prise en charge des manifestations indésirables d'origine immunitaire chez les patients qui reçoivent un inhibiteur des points de contrôle immunitaire



Sous-groupe en immuno-oncologie de la MASCC

Recommandations pour la prise en charge des patients présentant des effets toxiques graves et réfractaires



Lignes directrices du NCCN

Management of Immunotherapy-Related Toxicities (v1.2024)

Lien vers NCCN.org; connexion requise pour accéder à la ligne directrice



Ressources de la SITC

Références rapides d'accès et faciles à lire élaborées sur la base de l'opinion consensuelle de spécialistes



ACCC : Association of Cancer Care Centers; ASCO : American Society of Clinical Oncology; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; SITC : Society for Immunotherapy of Cancer

1. Association of Cancer Care Centers (ACCC). Immuno-Oncology Institute. Consulté le 24 mai 2024. <https://www.accc-cancer.org/home/learn/precision-medicine/treatment/immunotherapy>;
2. AIM With Immunotherapy Foundation. Immuno-Oncology Essentials. Consulté le 24 mai 2024. <https://aimwithimmunotherapy.org/>;
3. Schneider B, et al. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440;
4. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Guidelines. Consulté le 24 mai 2024. <https://mascc.org/resources/mascc-guidelines/>;
5. National Comprehensive Cancer Network[®]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.2024. Publié en ligne le 7 septembre 2023. <https://www.nccn.org/>
6. Schneider B, et al. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440;
7. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Consulté le 24 mai 2024. <https://www.sitcancer.org/home>.



Étude de cas :

Prise en charge des manifestations
indésirables d'origine immunitaire (MIOI)



Faites connaissance avec notre patient – CK :



- Homme âgé de 65 ans
- Indice fonctionnel ECOG de 1
- Classe A de Child-Pugh

Consulté le 4 décembre 2023.

Maladie découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie de suivi pour une cirrhose consécutive à une hépatite B

Diagnostic de CHC inopérable

Évaluations

| | |
|--------------------------------|---|
| Imagerie | <ul style="list-style-type: none">• Échographie de dépistage Masse de 8 cm• TDM triphasique : Masse de 8 cm dans le segment 2; masse de 3 cm dans le segment 4, plusieurs lésions de moins de 1 cm dans d'autres lobes, toutes avec lavage classées LR5, évoquant une atteinte hépatique multifocale |
| Analyses de laboratoire | <ul style="list-style-type: none">• Foie : ASAT : 45 UI/L; ALAT : 34 UI/L; bili. : 12 g/L; albumine : 38 g/L; RIN : 1,1; AFP : 34 000 ng/mL• Glande thyroïde : TSH : 1,3 mUI/L• Reins : CrS : 87 µmol/L• Tests de la glycémie : normaux |
| Pathologie | <ul style="list-style-type: none">• Biopsie du foie : aucune en raison des résultats de l'imagerie et du taux élevé d'AFP |

Traitement de 1^{re} intention du CHC inopérable

| | |
|----------------------|--|
| Date de début | 23 janvier 2024 |
| Posologie | <ul style="list-style-type: none">• Trémélimumab à 300 mg par voie i.v. × 1 dose• Durvalumab à 1500 mg i.v. T4S |

Étude de cas reproduite avec l'aimable autorisation du D^r Howard Lim.

AFP : alphafœtoprotéine; ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; bili : bilirubine; CHC : carcinome hépatocellulaire; CrS : créatinine sérique; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; RIN : rapport international normalisé; T4S : toutes les 4 semaines; TDM : tomodensitométrie; TSH : thyroïdostimuline



Scénario A : Diarrhée/colite d'origine immunitaire

Patient CK :



- Homme âgé de 65 ans
- Indice fonctionnel ECOG de 1
- Classe A de Child-Pugh

2023

- **4 décembre** : consultation initiale

2024

- **23 janvier** : instauration d'un traitement par l'association durva + trémé
- **Février – mars** : présente des MIOI

Progression des MIOI

- **Février** : 1 ou 2 selles liquides/jour
- **Début mars** : Selles plus fréquentes
- **Fin mars** : 5 à 6 selles/jour, plus liquides et parfois avec émission de mucus; épisodes d'incontinence et de selles nocturnes



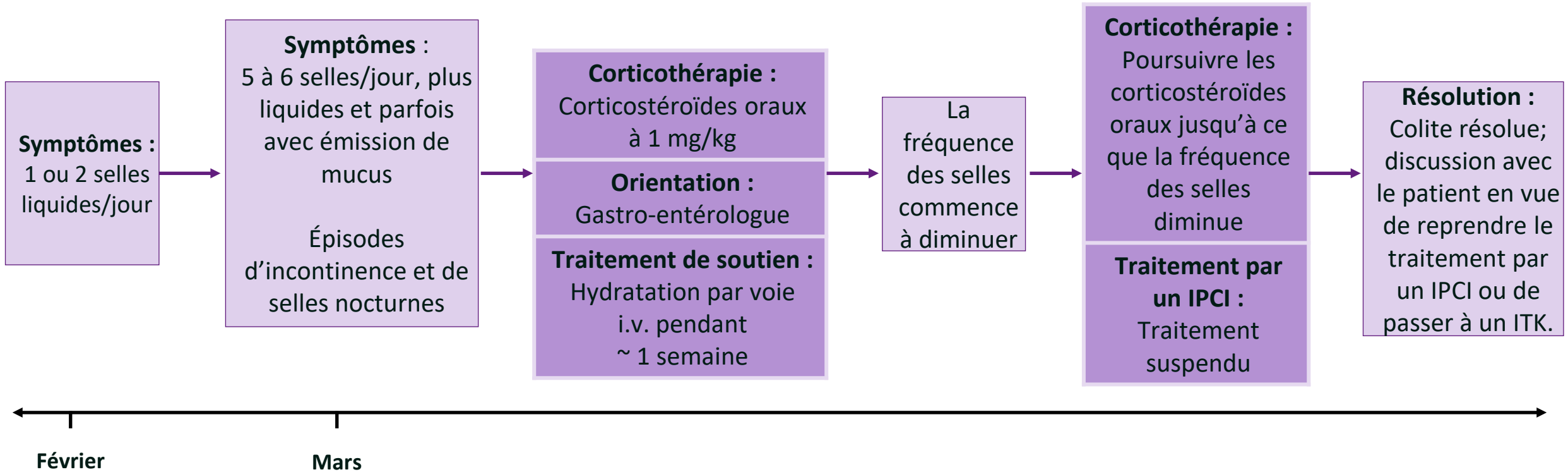
Comment la surveillance change-t-elle une fois que le patient signale des selles plus fréquentes?



Comment prendriez-vous en charge cette MIOI?



Scénario A : Diarrhée/colite d'origine immunitaire



Étude de cas reproduite avec l'aimable autorisation du D^r Howard Lim.

IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire



Scénario B : Éruption cutanée d'origine immunitaire

Patient CK :



- Homme âgé de 65 ans
- Indice fonctionnel ECOG de 1
- Classe A de Child-Pugh

2023

- **4 décembre** : consultation initiale

2024

- **23 janvier** : instauration d'un traitement par l'association durva + trémé
- **Mars** : présente des MIOI

Progression des MIOI

- **Début mars** : Petites papules rouges sur les bras
- **Milieu et fin mars** : L'éruption commence à s'étendre; les lésions sont plus nombreuses sur les bras et se propagent autour du tronc, sur la poitrine et sur le ventre.
- **Fin mars** : Les lésions se sont aggravées au cours de la semaine précédente; les bras et le tronc sont à présent complètement rouges



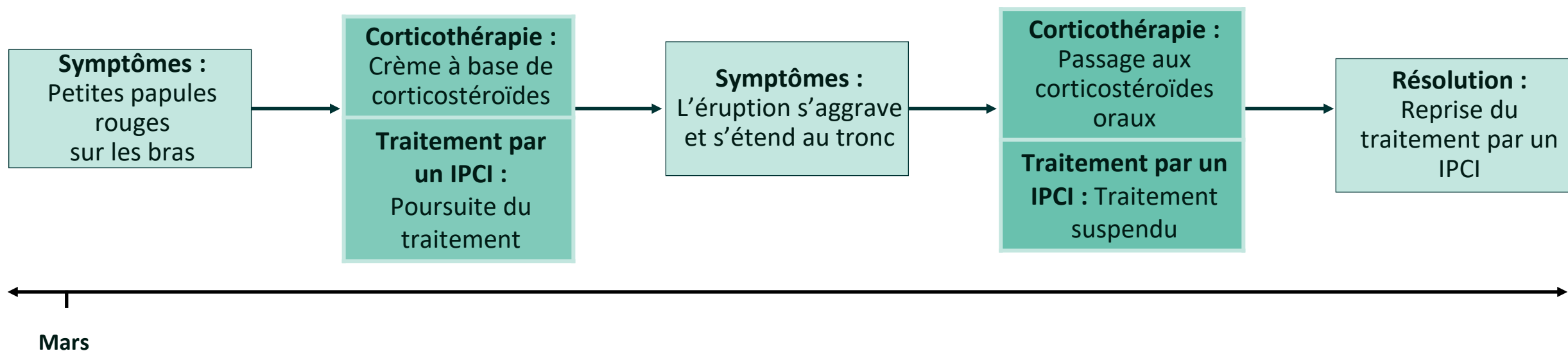
Comment la surveillance change-t-elle à votre établissement dès lors que les patients signalent l'apparition d'une éruption cutanée?



Comment prendriez-vous en charge cette MIOI?



Scénario B : éruption cutanée d'origine immunitaire



Étude de cas reproduite avec l'aimable autorisation du D^r Howard Lim.

IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire

Renseignements pratiques et conseils aux patients pour les professionnels de la santé





Infos sur le traitement

- ✓ Nom et type de l'IPCI que le patient va recevoir
- ✓ Mode d'action, justification et bienfaits possibles de l'IPCI
- ✓ Différence entre les IPCI et la chimiothérapie
- ✓ Administration du traitement
- ✓ Notion de pseudoprogression*



Ressources pour les patients

- ✓ Carte d'alerte du patient au format portefeuille et lettre à montrer aux professionnels de la santé[‡]
- ✓ Vidéos, cartes vidéos et affiches éducatives multilingues
- ✓ Feuillettes d'information destinés aux patients propres aux médicaments
- ✓ Journal des symptômes du patient/feuille de suivi des symptômes



Innocuité

- ✓ MI et MIOI graves et fréquentes associées au traitement
- ✓ Tableau clinique, apparition et durée des MIOI
- ✓ Autosurveillance et moment auquel il convient de consulter
- ✓ Prise en charge des MIOI (p. ex. MI associées à la corticothérapie, arrêt graduel de la corticothérapie)
- ✓ Interactions (p. ex. avec les vaccins)



Points saillants

- ✓ Comment repérer les effets secondaires particuliers
- ✓ Quand consulter de toute urgence
- ✓ Comment communiquer avec l'équipe médicale (pendant les heures de bureau et en dehors de celles-ci)

* La pseudoprogression est un phénomène dans lequel une augmentation initiale de la taille de la tumeur est observée ou de nouvelles lésions apparaissent, mais la charge tumorale diminue par la suite. Ce phénomène peut être bénéfique pour les patients qui reçoivent une immunothérapie, mais il mène souvent à un arrêt prématuré du traitement, car il est interprété à tort comme une progression de la maladie¹. Des cas de pseudoprogression et d'hyperprogression ont été signalés chez un nombre limité de patients atteints d'un CHC traités par immunothérapie¹. † Les vaccins vivants sont à éviter. Les données publiées concernant l'utilisation des vaccins inactivés continuent d'affluer¹. Dans la mesure du possible, les patients traités par l'association inhibiteur du CTLA-4 + inhibiteur du PD-1 doivent recevoir le vaccin antigrippal avant d'entreprendre le traitement². ‡ Indique des ressources de BC Cancer, d'Action Cancer Ontario (ACO), et Groupe d'étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Veuillez confirmer si des ressources similaires propres à votre centre ou à votre province sont offertes dans votre établissement. IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire

1. Cannella R, et al. *American Journal of Roentgenology*. 2022;219(4):533-546. doi:10.2214/AJR.22.27633; 2. BC Cancer. BC Cancer Influenza Vaccine Recommendations for Adults with Cancer. Mis à jour en novembre 2023. Consulté le 28 avril 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/BC%20Cancer%20Influenza%20Vaccine%20Recommendations.pdf>; 3. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management - Clinical Practice Guideline – Version 1, mars 2018. Consulté le 12 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>; 4. Madden D. BC Cancer Immune Checkpoint Inhibitors. Patient Education Resources. Consulté le 28 avril 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/immunotherapy-checkpoint-inhibitors#Patient--Education--Resources>; 5. Action Cancer Ontario. Immunotherapy Medications: What You Need To Know. Consulté le 28 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/ImmunotherapyMedicationsPatientInfo.pdf>; 6. Schneider BJ, et al. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126; 7. Jia W, et al. *Cancer Biol Med*. 2019;16(4):655-670.

Ressources destinées aux patients sur l'immunothérapie/ le traitement par un IPCI



BC Cancer

Document à remettre au patient sur
l'immunothérapie (*en anglais*)



Carte d'alerte du patient sur
l'immunothérapie



Lettre à l'intention des patients sur
l'immunothérapie



Action Cancer Ontario (ACO)

Médicaments d'immunothérapie :
ce que vous devez savoir (*en anglais*)



Médicaments d'immunothérapie :
ce que vous devez savoir (*en français*)



Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ)

Lettre pour les patients en immunothérapie, carte
alerte, information générale et conseils (*connexion
exigée pour les professionnels de la santé*)



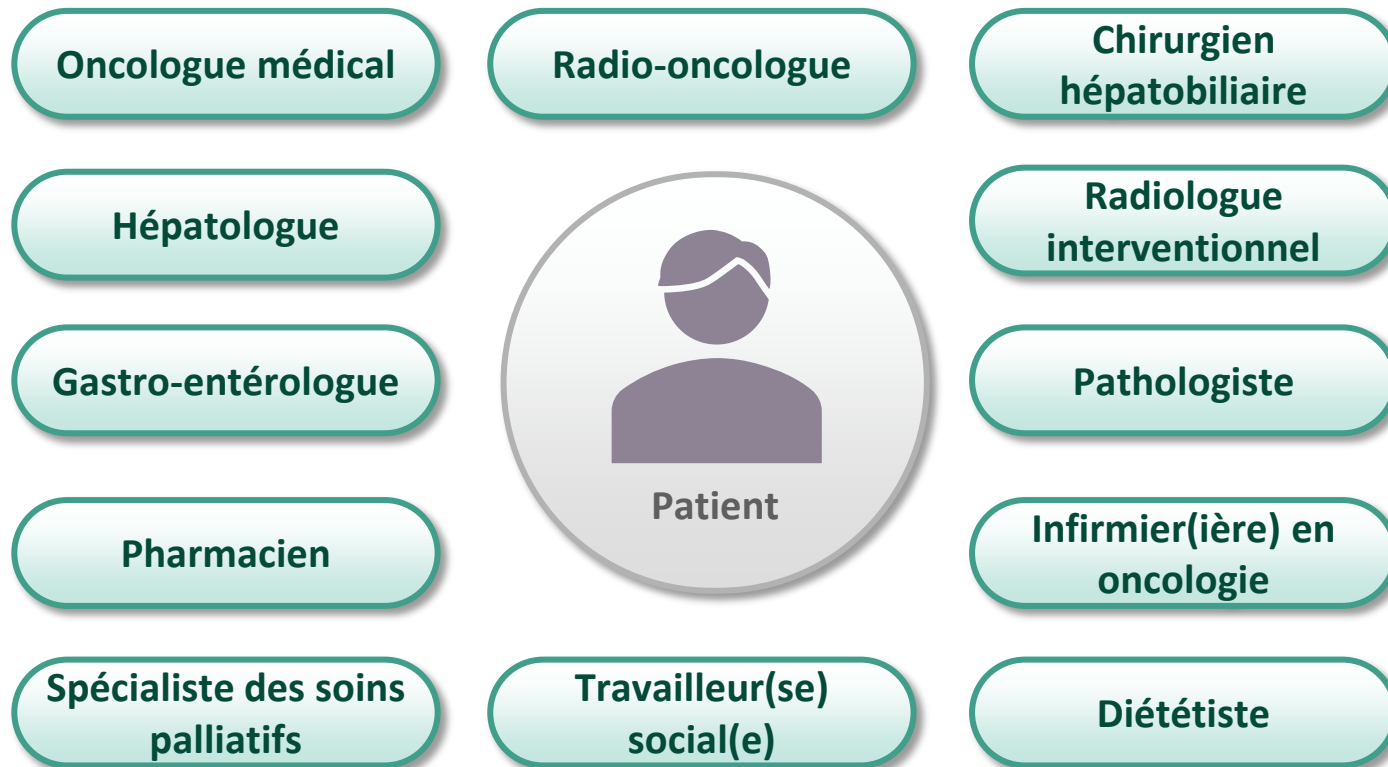
IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire

1. BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary (Patient Version) SCIMMUNE. Publié le 1^{er} janvier 2019. Révisé le 1^{er} février 2022. Consulté le 8 mai 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Handout.pdf;
2. BC Cancer. Immunotherapy Alert Card. Publié en juillet 2019. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Immunotherapy%20Alert%20Card.pdf>;
3. BC Cancer. Immunotherapy Patient Letter. Publié le 28 novembre 2017. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Immunotherapy%20Patient%20Letter.pdf>;
4. Action Cancer Ontario (ACO). Immunotherapy Medications: What You Need to Know (English). Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/ImmunotherapyMedicationsPatientInfo.pdf>;
5. Action Cancer Ontario (ACO). Médicaments d'immunothérapie : ce que vous devez savoir (français). Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/ImmunotherapyMedicationsPatientInfo-FR.pdf>;
6. Site Web du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Consulté le 19 juin 2024. <https://www.geoq.info/>

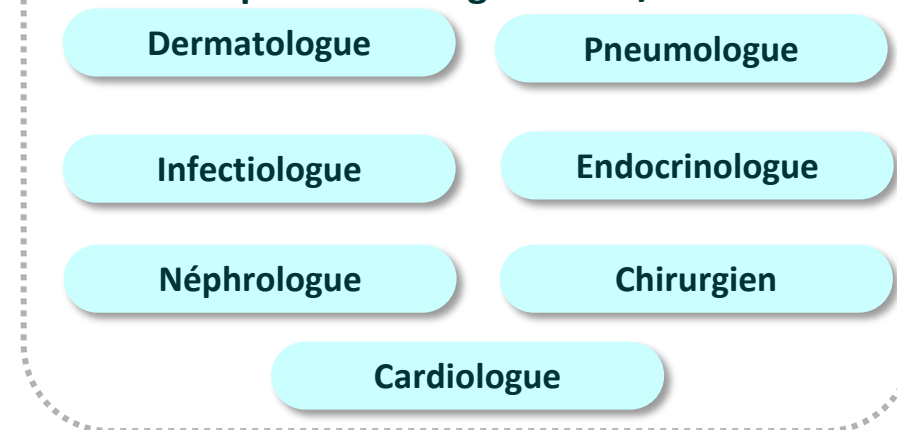
Soins multidisciplinaires dans la prise en charge du CHC



Équipe multidisciplinaire



Spécialistes participant à la prise en charge des MI/MIOI



Comment collaborez-vous avec les autres spécialistes pour :

- optimiser la prise en charge des MIOI?
- sensibiliser les patients et les proches aidants?

Il a été montré que l'intervention d'une équipe multidisciplinaire améliore les résultats pour le patient¹⁻²

CHC : carcinome hépatocellulaire; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire

1. Mouw KW. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2024. Publié en ligne le 9 avril 2024. Consulté le 24 mai 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf;
2. Wong JK, et al. *Cancer Treat. Rev.* 2023;115:102526. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102526; 3. Reig M, et al. *J Hepatol.* 2022;76:681-693; 4. Singal AG, et al. *Hepatology.* 2023;78(6):1992. doi:10.1097/HEP.000000000000466; 5. Sinn DH, et al. *PLoS One.* 2019;14:e0210730;
6. Lhewa D, et al. *Clin Liver Dis.* 2020;24(4):771-787. doi:10.1016/j.cld.2020.07.009; 7. Naugler WE, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):827-835. doi:10.1016/j.cgh.2014.03.038; 8. Oh JH, et al. *J Liver Cancer.* 2024;24(1):47-56. doi:10.17998/jlc.2024.02.27.



Prise en charge du CHC

Surveillance

- Surveiller régulièrement le risque d'effets secondaires, conformément aux directives du protocole
- Établir un calendrier de visites/suivi infirmier durant les premiers cycles de traitement

Ressources

- Solliciter l'aide des spécialistes clés :
 - P. ex. gastro-entérologue, pneumologue, rhumatologue, endocrinologue, néphrologue, etc.
- Utiliser d'autres ressources :
 - Application mobile OncoAssist®*
 - Experts locaux



* Application gratuite destinée aux professionnels de la santé exerçant en oncologie

MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire

1. D'après l'avis d'experts. 21 mai 2024.



Éducation

Pour les patients

- Principaux points à transmettre aux patients :
 - Effets secondaires (p. ex. diarrhée, essoufflement, fatigue) et moment où il faut consulter un médecin
 - Numéros de téléphone en dehors des heures de bureau

Pour les autres professionnels de la santé

- Apprendre aux professionnels de la santé à repérer et à prendre en charge les MIOI
- Offrir un soutien éducatif continu aux autres spécialistes :
 - P. ex. service d'urgence et/ou autres services hospitaliers où les patients pourraient être admis



Prise en charge des infections

Hépatite virale

- Offrir des antiviraux prophylactiques pour l'infection par le VHB (entécavir ou ténofovir)
- Offrir un antiviral à action directe pour le traitement préventif de l'hépatite C chronique non traitée
- Utiliser des antiviraux de secours en cas de réactivation du VHB
- Utiliser un antiviral à action directe pour prendre en charge les poussées d'hépatite C

Infections bactériennes

- Traiter les infections bactériennes sous-jacentes, le cas échéant, comme la péritonite bactérienne spontanée



Complications de nature hépatique

Stratégies proactives

- Optimiser la fonction de synthèse hépatique sous-jacente
- Traiter énergiquement l'hypertension portale :
 - Utilisation de bêtabloquants non sélectifs (comme le carvedilol ou le nadolol)
 - Paracentèse abdominale pour drainer les ascites
 - Bandage prophylactique des varices œsophagiennes
- Utilisation judicieuse de l'albumine à administration i.v.
- Utilisation systématique de lactulose avec ou sans rifaxamine pour l'encéphalopathie hépatique

Stratégies réactives

- Procéder à une biopsie du foie et entreprendre une corticothérapie en cas d'élévation sévère du taux d'ALAT pendant l'immunothérapie
- Pratiquer une paracentèse abdominale d'urgence pour prendre en charge les ascites
- Appliquer un bandage d'urgence sur les varices œsophagiennes qui saignent, entreprendre le traitement des ulcères et de la gastropathie d'hypertension portale
- Administrer régulièrement de l'albumine en perfusion i.v.
- Prendre en charge le syndrome hématorénal
- Traiter l'encéphalopathie hépatique avec du lactulose et de la rifaxamine
- Envisager l'ursodiol pour la cholestase médicamenteuse



Évaluations et surveillance

Surveillance usuelle

- Évaluer soigneusement l'état de santé général du patient, ses capacités fonctionnelles et les affections concomitantes
- Obtenir et classifier les effets toxiques présents au départ
- S'assurer que toutes les analyses sanguines et autres tests prévus au départ et durant le suivi sont réalisés

Surveillance des MIOI

- Assurer une surveillance continue des MI par l'entremise d'un programme de rappels
- Surveiller étroitement les signes et les symptômes de MIOI
- Repérer et traiter rapidement les MIOI en fonction de la gravité et du type



Gestion des médicaments

- Obtenir la liste la plus complète possible des médicaments reçus jusqu'à présent et vérifier la présence d'interactions médicamenteuses
- Prendre les mesures de soins de soutien appropriées (p. ex. anti-diarrhéique ou corticostéroïdes)
- Dans les cas graves, envisager l'arrêt temporaire ou permanent de l'immunothérapie



Éducation et communication

Pour les patients

- Éduquer les patients avant qu'ils entreprennent le traitement :
 - Expliquer les MI possibles et l'importance de signaler rapidement toute préoccupation
 - Offrir les outils d'éducation appropriés
 - S'assurer qu'ils comprennent la marche à suivre et les numéros à composer en cas d'effets toxiques
- Maintenir la communication ouverte et répondre aux inquiétudes ou aux questions concernant l'immunothérapie ou les effets secondaires possibles

Pour les autres professionnels de la santé

- Sensibiliser à la prise en charge adéquate des MIOI
- Collaborer avec les autres professionnels de la santé intervenant dans les soins du patient

Stratégies pour mieux sensibiliser les patients, réagir à l'évolution des symptômes et collaborer avec l'équipe multidisciplinaire pour optimiser les soins des patients et minimiser les retards de traitement



Évaluations et surveillance

Système de triage téléphonique uniformisé

- Élaborer une série de questions sur les manifestations indésirables fréquentes
- Indiquer quand il convient de consulter un médecin d'urgence

Évaluations usuelles, en prêtant une attention particulière à ce qui suit :

- Oxygénation et manifestations radiologiques initiales
- Médicaments d'ordonnance et en vente libre

Examen des symptômes

- Encourager les patients à signaler tout nouveau symptôme ou toute aggravation d'un symptôme existant, même si celui-ci ne semble pas lié aux IPCI



Perfectionnement professionnel

- Se tenir informé des dernières données et lignes directrices concernant les IPCI
- Participer à des programmes de formation continue et à des discussions professionnelles, et assister à des congrès et à des présentations données dans l'établissement



Éducation et conseils aux patients

Sensibilisation continue

- Répondre aux questions/dissiper les inquiétudes sur les IPCI et les MI qu'ils peuvent occasionner
- Utiliser des aides visuelles, des brochures ou des vidéos éducatives pour faciliter la compréhension

Conseils

- Écouter activement les préoccupations et faciliter la communication entre le patient et son équipe de soins de santé
- Encourager les patients à prendre part aux décisions



Collaboration avec l'équipe multidisciplinaire

- Solliciter la participation de l'équipe multidisciplinaire précocement afin d'éviter les retards de traitement
- Travailler ensemble pour modifier le plan de traitement en fonction de la réaction du patient et des manifestations indésirables
- Mettre en place des interventions de soins de soutien pour prendre en charge les manifestations indésirables et améliorer le confort du patient, notamment des services de counseling offrant un soutien émotionnel

Récapitulation et conclusion



Principaux points à retenir

- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire conférant un double blocage du CTLA-4 et du PD-L1 permettent d'améliorer la survie dans le cas du CHC avancé et sont considérés comme un nouveau traitement de référence de première intention.
- Le schéma posologique de l'association durvalumab + trémélimumab consiste en une dose d'attaque unique de trémélimumab et une administration régulière (T4S) du durvalumab. Le schéma nivolumab + ipilimumab est administré en traitement d'association pendant un maximum de 4 cycles et est suivi du nivolumab en monothérapie.
- Une formation complète et exacte des professionnels de la santé, des patients et des proches aidants sur la détection et la prise en charge des MI d'origine immunitaire est la clé pour optimiser l'issue du traitement pour les patients.
- Une attention minutieuse portée à la fonction de synthèse du foie (score de Child Pugh) et une surveillance régulière de la fonction hépatique pendant l'immunothérapie peuvent aider à prévenir les manifestations indésirables hépatiques graves ou à les réduire au minimum.
- Les MI d'origine immunitaire associées à l'immunothérapie doivent être prises en charge de manière proactive à l'aide d'une détection précoce, d'une surveillance étroite et d'un suivi des algorithmes propres aux MI d'origine immunitaire.
- Les corticostéroïdes sont la pierre angulaire du traitement des MI d'origine immunitaire, et leur dose doit être réduite lentement.

CHC : carcinome hépatocellulaire; CTLA-4 : antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; MI : manifestation indésirable; MIOI : manifestation indésirable d'origine immunitaire; PD-L1 : ligand de mort cellulaire programmée de type 1; T4S : toutes les 4 semaines

Les références sont présentées dans les notes du conférencier.



Annexe



Modifications de la dose de l'association durvalumab + trémélimumab en cas de manifestations indésirables d'origine immunitaire



Modifications de la dose de l'association durvalumab + trémélimumab recommandées



| Effet indésirable | Grade* | Modification du traitement | Corticothérapie sauf indication contraire [‡] |
|--|--|--------------------------------------|---|
| Pneumonite d'origine immunitaire/ pneumopathie interstitielle | Grade 2 | Suspendre le traitement [†] | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Grade 3 ou 4 | Cesser définitivement le traitement | Instaurer un traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| Hépatite d'origine immunitaire en présence d'un CHC (ou atteinte tumorale secondaire du foie sans anomalie des valeurs initiales)[‡] | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN | Suspendre le traitement [†] | Instaurer un traitement par corticostéroïdes à une dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 7 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN <u>OU</u> taux simultané d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN et taux de bilirubine totale > 1,5 à < 2 fois la LSN[§] | Suspendre le traitement [†] | |
| | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 7 fois les VI <u>OU</u> > 20 fois la LSN, selon la première éventualité <u>OU</u> taux de bilirubine > 3 fois la LSN | Cesser définitivement le traitement | |

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Voir en commentaires de la diapositive la description des grades.

† Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration de durvalumab dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade ≤ 1 et que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Il faut cesser définitivement le traitement par le durvalumab dans le cas d'effets indésirables récidivants de grade 3, le cas échéant.

‡ Si les taux d'ASAT et d'ALAT sont inférieurs ou égaux à la LSN au départ chez des patients présentant une atteinte hépatique, il faut suspendre ou cesser définitivement le traitement par le durvalumab, conformément aux recommandations relatives à l'hépatite en l'absence d'atteinte hépatique.

§ En présence d'une autre cause, il faut suivre les recommandations relatives à l'augmentation du taux d'ASAT ou d'ALAT en présence d'une élévation du taux de bilirubine.

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; CHC : carcinome hépatocellulaire; LSN : limite supérieure de la normale; VI : valeurs initiales

Modifications de la dose de l'association durvalumab + trémélimumab recommandées



| Effet indésirable | Grade* | Modification du traitement | Corticothérapie sauf indication contraire [†] |
|---|---------------------------------------|---|---|
| Colite ou diarrhée d'origine immunitaire | Grade 2 ou 3 | Suspendre le traitement [†] | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Grade 4 | Cesser définitivement le traitement | |
| | Perforation intestinale de TOUT grade | Cesser définitivement le traitement | Consulter immédiatement un chirurgien en cas de perforation de TOUT GRADE soupçonnée |
| Hyperthyroïdie, thyroïdite d'origine immunitaire | Grades 2-4 | Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique | Traiter les symptômes |
| Hypothyroïdie d'origine immunitaire | Grades 2-4 | Aucun changement | Instaurer une hormonothérapie thyroïdienne substitutive en fonction du tableau clinique |
| Insuffisance surrénalienne et hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire | Grades 2-4 | Suspendre le traitement jusqu'à la stabilisation de l'état clinique | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive et d'une hormonothérapie substitutive en fonction du tableau clinique |
| Diabète de type 1 d'origine immunitaire | Grades 2-4 | Aucun changement | Instaurer une insulinothérapie en fonction du tableau clinique |

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

† Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration de durvalumab dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade ≤ 1 et que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Il faut cesser définitivement le traitement par le durvalumab dans le cas d'effets indésirables récidivants de grade 3, le cas échéant.

Modifications de la dose de l'association durvalumab + trémélimumab recommandées



| Effet indésirable | Grade* | Modification du traitement | Corticothérapie sauf indication contraire [‡] |
|--|---|--|--|
| Néphrite d'origine immunitaire | Grade 2 accompagné d'une créatininémie > 1,5 à 3 fois la LSN ou le taux initial | Suspendre le traitement [†] | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Grade 3 accompagné d'une créatininémie >3 fois le taux initial ou > 3 à 6 fois la LSN; grade 4 accompagné d'une créatininémie > 6 fois la LSN | Cesser définitivement le traitement | |
| Éruption cutanée ou dermatite d'origine immunitaire (y compris la pemphigoïde) | Grade 2 pendant > 1 semaine ou grade 3 | Suspendre le traitement [†] | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive pour les effets de grade 2 ou pendant plus d'une semaine pour les effets de grade 3 et 4 |
| | Grade 4 | Cesser définitivement le traitement | |
| Infection | Grade 3 ou 4 | Suspendre le traitement | Traiter les symptômes; traiter les infections soupçonnées ou confirmées avec des anti-infectieux |
| Myocardite d'origine immunitaire | Grades 2-4 | Cesser définitivement le traitement | Instaurer un traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive [‡] |
| Myosite/polymyosite/rhabdomyolyse d'origine immunitaire | Grade 2 ou 3 | Suspendre le traitement ^{†,§} | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Grade 4 | Cesser définitivement le traitement | |

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

† Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration de durvalumab dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade ≤ 1 et que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Il faut cesser définitivement le traitement par le durvalumab dans le cas d'effets indésirables récidivants de grade 3, le cas échéant.

‡ Si aucune amélioration n'est observée en 2 à 3 jours malgré les corticostéroïdes, entreprendre immédiatement un traitement immunosuppresseur additionnel. Une fois la résolution obtenue (grade 0), commencer à réduire progressivement la corticothérapie sur une période d'au moins 1 mois.

§ Cesser définitivement le traitement par le durvalumab si l'effet indésirable ne s'atténue pas jusqu'à un grade ≤ 1 en 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire.

LSN : limite supérieure de la normale

Modifications de la dose de l'association durvalumab + trémélimumab recommandées



| Effet indésirable | Grade* | Modification du traitement | Corticothérapie sauf indication contraire [‡] |
|---|--------------|---|---|
| Myasthénie grave d'origine immunitaire | Grade 2-4 | Cesser définitivement le traitement | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| Encéphalite d'origine immunitaire | | | |
| Syndrome de Guillain-Barré d'origine immunitaire | | | |
| Autres effets indésirables d'origine immunitaire[†] | Grade 2 ou 3 | Suspendre le traitement [‡] | Instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent suivi d'une diminution progressive |
| | Grade 4 | Cesser définitivement le traitement | |
| Réactions liées à la perfusion | Grade 1 ou 2 | Interrompre le traitement ou ralentir le débit de perfusion | Envisager la prémédication pour la prophylaxie des réactions subséquentes liées à la perfusion |
| | Grade 3 ou 4 | Cesser définitivement le traitement | Prendre en charge les réactions graves liées à la perfusion selon les normes de l'établissement, les directives de pratique clinique appropriées et/ou les lignes directrices de sociétés |

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

† Y compris la thrombocytopénie d'origine immunitaire, la pancréatite, l'arthrite d'origine immunitaire et l'uvéite.

‡ Après avoir suspendu le traitement, on peut reprendre l'administration de durvalumab dans les 12 semaines lorsque les effets indésirables atteignent un grade ≤ 1 et que la dose de corticostéroïde a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent. Il faut cesser définitivement le traitement par le durvalumab dans le cas d'effets indésirables récidivants de grade 3, le cas échéant.

Manifestations indésirables d'origine immunitaire (MIOI) Algorithmes de prise en charge

D'après les lignes directrices d'Action Cancer Ontario (ACO)
et de BC Cancer



Diarrhée/colite d'origine immunitaire*



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE‡ | TRAITEMENT DE SOUTIEN | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|--|--|---|---|---|--|
| GRADE 1 <ul style="list-style-type: none"> Selles : < 4 selles/jour de plus que d'habitude Symptômes : Colite asymptomatique | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin Prise en charge par le personnel infirmier^{BC} | <ul style="list-style-type: none"> Non requise | <ul style="list-style-type: none"> Lopéramide Hydratation orale Envisager une supplémentation électrolytique et la modification du régime alimentaire | <ul style="list-style-type: none"> Continuer | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance étroite Suivi infirmier le jour ouvrable suivant si possible^{BC} |
| GRADE 2 <ul style="list-style-type: none"> Selles : 4-6 selles/jour de plus que d'habitude Symptômes : Douleurs abdominales, selles contenant du mucus ou du sang Limitation des AIVQ | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin Prise en charge collaborative des symptômes | <ul style="list-style-type: none"> Entreprendre une corticothérapie immédiatement ou en l'absence d'amélioration 24 h après l'instauration du traitement par le lopéramide Prednisonne par voie orale jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis arrêter graduellement le traitement Si aucune amélioration en 72 h, traiter comme s'il s'agissait du grade 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> Comme le grade 1 Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes | <ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 et arrêter graduellement la corticothérapie Envisager l'arrêt du traitement en l'absence d'amélioration 12 semaines après l'instauration du traitement ou s'il est impossible de réduire la dose de corticostéroïdes | <ul style="list-style-type: none"> Suivi infirmier, au besoin^{BC} |
| GRADE 3 <ul style="list-style-type: none"> Selles : ≥ 7 selles/jour de plus que d'habitude Symptômes : Incontinence, iléus, fièvre, colite accompagnée de douleurs abdominales intenses, hospitalisation nécessaire pour administration de liquides par voie i.v. ≥ 24 h, limitation des AVQ liées aux soins personnels | <ul style="list-style-type: none"> Consultation en chirurgie s'il y a un risque de perforation; ne pas administrer de corticostéroïdes | <ul style="list-style-type: none"> Écarter d'abord la possibilité d'une perforation, ensuite : Méthylprednisolone par voie i.v. (ou prednisonne par voie orale) jusqu'à l'observation d'une amélioration, puis arrêter graduellement le traitement En l'absence de réponse après 3 jours, infliximab[†] (à utiliser avec prudence en cas de grade 4, en raison du risque de perforation) | <ul style="list-style-type: none"> Admettre à l'hôpital et entreprendre un traitement d'hydratation par voie i.v. Envisager une antibiothérapie empirique chez les patients ayant une fièvre/leucocytose Utiliser des analgésiques opioïdes avec prudence en raison du risque de syndrome de l'intestin narcotique | <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement^{ACO} En cas de grade 4 ou de persistance du grade 3, cesser définitivement le traitement par un IPCI^{BC} Si grade 3, suspendre le traitement^{BC} Arrêter graduellement la corticothérapie en cas d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 et arrêter éventuellement le(s) IPCI^{BC} | <ul style="list-style-type: none"> Rechercher constamment des signes de perforation GI ou de péritonite En l'absence de réponse à la corticothérapie, envisager l'infliximab s'il n'est pas contre-indiqué[†], ou le védozumab^{BC} si le patient est réfractaire à l'infliximab Envisager une autre endoscopie |
| GRADE 4 <ul style="list-style-type: none"> Mettant en jeu le pronostic vital; fièvre de grade 3 ou plus, ou signes péritonéaux évoquant une perforation intestinale ou iléus | <ul style="list-style-type: none"> Écarter la possibilité d'une perforation intestinale Envisager une endoscopie Envisager les cultures de selles, notamment pour la toxine de <i>C. difficile</i> | | | | |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* Écarter d'abord les causes infectieuses de la diarrhée/colite^{ACO}. Si l'infliximab est contre-indiqué (possibilité de perforation, sepsis, tuberculose ou insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon les critères de la NYHA), envisager le mofétilmycophénolate ou d'autres agents immunosuppresseurs^{ACO}.

‡ Se reporter aux directives locales concernant la posologie des corticostéroïdes. ACO : Action Cancer Ontario; AIVQ : activité instrumentale de la vie quotidienne; AVQ : activité de la vie quotidienne; ICC : insuffisance cardiaque congestive; GI : gastro-intestinal; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; NYHA : New York Heart Association

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 | N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

Réactions cutanées d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE [‡] | TRAITEMENT DE SOUTIEN | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|--|---|---|---|---|--|
| GRADE 1 Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés* | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin Prise en charge par le personnel infirmier^{BC} Gr 1 → | <ul style="list-style-type: none"> Non requis Envisager une corticothérapie topique : <ul style="list-style-type: none"> Symptômes légers : hydrocortisone Symptômes modérés : bétaméthasone Gr 1 → | <ul style="list-style-type: none"> Émoullients épais ou bains d'avoine Éviter le soleil Compresse fraîche pour les démangeaisons Envisager les antihistaminiques ou les anti-pruritiques (p. ex. diphenhydramine ou hydroxyzine) Gr 1 → | <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement par un ou des IPCI jusqu'à ce que les symptômes deviennent intolérables Si les symptômes sont intolérables, suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes au grade ≤ 1 Surveillance étroite Gr 1 ou 2 → | <ul style="list-style-type: none"> Suivi infirmier le jour ouvrable suivant et/ou établir un plan de soins en cas de persistance pendant > 1 à 2 semaines ou de récurrence : <ul style="list-style-type: none"> Envisager une biopsie cutanée Suspendre le traitement par le ou les IPCI Prednisone par voie orale[‡]; arrêter lentement le traitement en cas d'amélioration Gr 1 ou 2 → |
| GRADE 2 Macules/papules couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle Avec ou sans symptômes associés*; limitation des AVQ | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin Prise en charge par le personnel infirmier^{BC} Gr 2 → | <ul style="list-style-type: none"> Corticostéroïde topique Envisager la prednisone par voie orale si les symptômes persistent > 7 jours, puis arrêter graduellement le traitement une fois les symptômes revenus à un grade ≤ 1 Gr 2 → | <ul style="list-style-type: none"> Comme ci-dessus Envisager une antibiothérapie orale, au besoin Gr 2 → | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 Envisager l'arrêt du traitement en l'absence d'amélioration 12 semaines après l'instauration du traitement Gr 1 ou 2 → | <ul style="list-style-type: none"> Suivi infirmier le jour ouvrable suivant et/ou établir un plan de soins^{BC} Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes^{BC} Gr 1 ou 2 → |
| GRADE 3 Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle Avec ou sans symptômes associés*; limitation des AVQ liées aux soins personnels; surinfection locale | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin Prise en charge collaborative des symptômes Gr 3 → | <ul style="list-style-type: none"> Prednisone par voie orale, puis arrêter graduellement le traitement une fois les symptômes revenus à un grade ≤ 1 En cas de symptômes graves, envisager les corticostéroïdes par voie i.v. (comme ci-dessous) Gr 3 → | <ul style="list-style-type: none"> Comme ci-dessus Envisager une antibiothérapie orale, au besoin Gr 3 → | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 Envisager l'arrêt du traitement en l'absence d'amélioration 12 semaines après l'instauration du traitement Gr 3 → | <ul style="list-style-type: none"> Suivi infirmier le jour ouvrable suivant et/ou établir un plan de soins^{BC} Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes^{BC} Gr 3 → |
| GRADE 4 Syndrome de Stevens-Johnson [†] ou ulcères étendus aux muqueuses : éruption compliquée avec ulcération sur toute l'épaisseur du derme ou nécrose; qui met la vie du patient en danger | <ul style="list-style-type: none"> Dermatologue pour consultation ± biopsie Gr 4 → | <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone par voie i.v., puis arrêter graduellement le traitement en ≥ 4 semaines une fois les symptômes revenus à un grade ≤ 1 Gr 4 → | <ul style="list-style-type: none"> Admettre à l'hôpital Liquides et électrolytes Envisager une antibiothérapie Gr 4 → | <ul style="list-style-type: none"> Arrêter le ou les IPCI Envisager de reprendre le traitement par le ou les IPCI après la corticothérapie^{BC} Gr 4* → | <ul style="list-style-type: none"> Suivi infirmier le jour ouvrable suivant et/ou établir un plan de soins^{BC} Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes^{BC} Gr 4 → |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* D'après les critères terminologiques communs pour les manifestations indésirables (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.03 = prurit, sensation de brûlure, serrement ou l'équivalent. † Symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) : macules qui s'étendent rapidement et se réunissent, entraînant des cloques épidermiques, une nécrose et une desquamation.

‡ Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes.

AVQ : activités de la vie quotidienne; SJS : syndrome de Stevens-Johnson; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse

Pneumonite d'origine immunitaire*



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | CORTICOTHÉRAPIE [†] | TRAITEMENT DE SOUTIEN | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|---|--|--|--|---|--|
| GRADE 1 Asymptomatique; observations radiologiques diagnostiques uniquement; aucune intervention nécessaire | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin ORIENTATION : <ul style="list-style-type: none"> Envisager la consultation d'un pneumologue et d'un infectiologue ÉVALUATIONS : <ul style="list-style-type: none"> Surveiller la saturation en oxygène et effectuer une radiographie pulmonaire ou TDM tous les cycles | <ul style="list-style-type: none"> Envisager la prednisone par voie orale ou la méthylprednisolone par voie i.v. | <ul style="list-style-type: none"> Non requis | <ul style="list-style-type: none"> Si le patient prend des corticostéroïdes, envisager de suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'à la résolution En cas d'amélioration, reprendre le traitement par le ou les IPCI lorsque l'état du patient est stable En cas d'aggravation, voir ci-dessous | <ul style="list-style-type: none"> Surveiller tous les 2-3 jours Réévaluer au moins T3S |
| GRADE 2 Symptomatique (légers à modérés); aggravation par rapport au départ; intervention médicale indiquée; limitation des AIVQ | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin ORIENTATION : <ul style="list-style-type: none"> Pneumologue et envisager la consultation d'un infectiologue ÉVALUATIONS : <ul style="list-style-type: none"> Envisager un examen de TDM à haute résolution, une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire^{BC} | <ul style="list-style-type: none"> Prednisone par voie orale ou par voie i.v. ou l'équivalent, puis arrêter graduellement le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 Si aucune amélioration ou aggravation après 48-72 heures, traiter comme s'il s'agissait du grade 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> Envisager une hospitalisation Envisager une antibiothérapie empirique si une infection est soupçonnée | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 sans complications et réduction graduelle de la corticothérapie Arrêter le traitement par le ou les IPCI si les effets toxiques réapparaissent | <ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'évolution au quotidien Envisager l'hospitalisation pour surveiller quotidiennement l'évolution des symptômes et répéter les examens d'imagerie tous les 1 à 3 jours Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 48-72 heures, traiter comme s'il s'agissait du grade 3 ou 4 |
| GRADE 3 Symptômes graves; limitation des AVQ liées aux soins personnels; oxygène indiqué | <ul style="list-style-type: none"> Hospitaliser le patient ORIENTATION : <ul style="list-style-type: none"> Envisager de consulter un pneumologue et un infectiologue | <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone par voie i.v. ou prednisone par voie orale, puis arrêter lentement le traitement en cas de retour à un grade ≤ 1 Si aucune amélioration après 48 heures, envisager un traitement immunosuppresseur additionnel (p. ex. infliximab, mofétilmycophénolate, IgIV, cyclophosphamide) | <ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Entreprendre une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes Oxygène et assistance respiratoire au besoin | <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par le ou les IPCI | <ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Surveiller l'évolution au quotidien En cas de persistance ou d'aggravation après 2 jours, envisager un traitement immunosuppresseur additionnel[‡] |
| GRADE 4 Atteinte respiratoire mettant la vie du patient en danger; intervention urgente indiquée (p. ex. intubation et ventilation) | ÉVALUATIONS : <ul style="list-style-type: none"> Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire pour rechercher la cause de l'infection | | | | |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* Exclure d'abord les causes infectieuses de la pneumonite. [†] Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes. [‡] P. ex. infliximab, mofétilmycophénolate, IgIV, cyclophosphamide.

ACO : Action Cancer Ontario; AIVQ : activité instrumentale de la vie quotidienne; AVQ : activités de la vie quotidienne; IgIV : immunoglobuline par voie intraveineuse; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; TDM : tomodynamométrie; T3S : toutes les 3 semaines

Hépatite d'origine immunitaire en cas de CHC



| Directives pour les patients ne présentant aucune atteinte hépatique au départ | | | | | | Atteinte hépatique présente au départ* | | |
|--|--|--|--|---|--|--|---|---|
| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | CORTICOTHÉRAPIE† | TRAITEMENT DE SOUTIEN | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI | DESCRIPTION | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE‡ | IPCI |
| GRADE 1 Taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 3 fois la LSN ou taux de bilirubine totale ≤ 1,5 fois la LSN (ou < 2 fois la VI) | • Non requise • Envisager une sérologie virale‡ Gr 1 → | • Non recommandé Gr 1 → | • Non requis Gr 1 → | • Poursuivre le traitement par le ou les IPCI Gr 1 → Surveillance étroite | • Surveillance étroite Gr 1 → | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à ≤ 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN Gr 1 → | • Prednisone ou l'équivalent, puis arrêter graduellement le traitement Gr 2 → | • Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 et arrêter graduellement la corticothérapie Gr 1 ou 2 → |
| GRADE 2 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN (ou > 2 fois la VI) | ORIENTATION : • Envisager de consulter un hépatologue, un gastro-entérologue ÉVALUATIONS : • Envisager un test sérologique de dépistage de l'hépatite B; écarter les étiologies infectieuses ou liées au cancer, ou une obstruction; tests de la fonction hépatique tous les 3 jours jusqu'à la résolution Gr 2 → | • Si aucune amélioration de la fonction hépatique après 2 ou 3 jours, entreprendre un traitement par la prednisone par voie orale ou l'équivalent par voie i.v. • Si aucune amélioration, augmenter la dose • Arrêter graduellement le traitement si la fonction hépatique se normalise Gr 2 → | • Non requis Gr 2 → | • Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 et arrêter graduellement la corticothérapie ACO • Si les taux d'ASAT/ALAT sont ≤ 3 fois la LSN et le taux de bilirubine ≤ 1,5 fois la LSN, ou ↓ par rapport au départ, reprendre le traitement par le ou les IPCI ^{BC} Gr 2 → | • Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes si l'élévation des taux d'ASAT/ALAT et/ou de la bilirubine persiste ^{BC} Gr 2 → | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 7 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN OU taux simultanés d'ALAT ou d'ASAT > 2,5 à 5 fois les VI et ≤ 20 fois la LSN, et taux de bilirubine total > 1,5 à < 2 fois la LSN Gr 2 → | • Prednisone ou l'équivalent, puis arrêter graduellement le traitement Gr 2 → | • Cesser définitivement en cas de réactions récurrentes de grade 3, le cas échéant. Gr 3 → |
| GRADE 3 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 20 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 3 à 10 fois la LSN Gr 3 → | ORIENTATION : Hépatologue/gastro-entérologue Gr 3 ou 4 → ÉVALUATIONS : • Envisager une biopsie du foie pour écarter les autres causes d'hépatite ⁵ . Augmenter la fréquence des tests de la fonction hépatique à tous les 1 à 5 jours jusqu'à la résolution Gr 4 → | • Méthylprednisolone par voie i.v. ou prednisone par voie orale, puis arrêter lentement le traitement Gr 3 ou 4 → | • Si les taux d'ASAT/d'ALAT ne ↓ pas dans les 3 jours suivant l'instauration de la corticothérapie, ajouter du mofétilmycophénolate; arrêter le traitement après avoir arrêté graduellement la prednisone ^{ACO} • Si aucune amélioration ou aggravation après 7 jours, consulter un spécialiste ou passer à un autre immunosuppresseur ^{†AACO} Gr 3 ou 4 → | • Cesser définitivement le traitement par le ou les IPCI Gr 3 ou 4 → | • Si les tests de la fonction hépatique indiquent le retour à un grade ≤ 2, arrêter lentement la corticothérapie ^{BC} • En cas d'élévation de grade 3 ou 4 persistant ≥ 3 jours, d'aggravation ou de récurrence de l'élévation, envisager les agents immunosuppresseurs non stéroïdiens; éviter l'infliximab en raison du risque d'hépatotoxicité ^{BC} Gr 3 ou 4 → | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 7 fois les VI ou > 20 fois la LSN, selon la première éventualité ou taux de bilirubine > 3 fois la LSN Gr 3 → | • Cesser définitivement le traitement Gr 3 → | • Cesser définitivement le traitement Gr 3 → |
| GRADE 4 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 fois la LSN ou taux de bilirubine totale > 10 fois la LSN Gr 4 → | • Envisager une biopsie du foie pour écarter les autres causes d'hépatite ⁵ . Augmenter la fréquence des tests de la fonction hépatique à tous les 1 à 5 jours jusqu'à la résolution Gr 4 → | • Méthylprednisolone par voie i.v. ou prednisone par voie orale, puis arrêter lentement le traitement Gr 3 ou 4 → | • Si les taux d'ASAT/d'ALAT ne ↓ pas dans les 3 jours suivant l'instauration de la corticothérapie, ajouter du mofétilmycophénolate; arrêter le traitement après avoir arrêté graduellement la prednisone ^{ACO} • Si aucune amélioration ou aggravation après 7 jours, consulter un spécialiste ou passer à un autre immunosuppresseur ^{†AACO} Gr 3 ou 4 → | • Cesser définitivement le traitement par le ou les IPCI Gr 3 ou 4 → | • Si les tests de la fonction hépatique indiquent le retour à un grade ≤ 2, arrêter lentement la corticothérapie ^{BC} • En cas d'élévation de grade 3 ou 4 persistant ≥ 3 jours, d'aggravation ou de récurrence de l'élévation, envisager les agents immunosuppresseurs non stéroïdiens; éviter l'infliximab en raison du risque d'hépatotoxicité ^{BC} Gr 3 ou 4 → | Taux d'ALAT ou d'ASAT > 7 fois les VI ou > 20 fois la LSN, selon la première éventualité ou taux de bilirubine > 3 fois la LSN Gr 3 → | • Cesser définitivement le traitement Gr 3 → | • Cesser définitivement le traitement Gr 3 → |

D'après la monographie du trémélimumab. Voir les notes de la diapositive pour les références.
 * Hépatite d'origine immunitaire en présence de CHC (ou propagation de la tumeur secondaire dans le foie avec des valeurs initiales anormales). Si les taux d'ALAT et d'ASAT sont ≤ la LSN au départ chez les patients présentant une propagation tumorale dans le foie, suspendre le traitement ou cesser définitivement le traitement par un IPCI en fonction des recommandations relatives à l'hépatite sans propagation tumorale dans le foie. † Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes et vérifier les résultats des tests sérologiques de dépistage de l'hépatite A, B et C avant d'entreprendre une corticothérapie (avis d'expert). ‡ Les tests sérologiques de dépistage des infections virales doivent comprendre ce qui suit : IgM de l'hépatite A, antigène de surface de l'hépatite B, anticorps du virus de l'hépatite C, anticorps du virus de l'hépatite E. Les autres éléments du bilan pour l'hépatite liée aux IPCI sont l'échographie abdominale, les tests sérologiques pour l'hépatite auto-immune (AAN, AAML, IgG) (avis d'expert). § Hépatite A et C, CMV. ¶ Tacrolimus à 0,10-0,15 mg/kg/jour; en cas d'hépatotoxicité grave, la décision d'utiliser l'infliximab doit être prise après la prise en compte des risques et des bienfaits, et en concertation avec le patient. AAML : anticorps anti-muscles lisses; AAN : anticorps anti-nucléaire; ACO : Action Cancer Ontario; ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; BC : BC Cancer; CHC : carcinome hépatocellulaire; CMV : cytomégalovirus; IgG : immunoglobuline G; IgM : immunoglobuline M; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; LSN : limite supérieure de la normale; VI : valeur initiale

Hyperthyroïdie/thyroïdite d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | CORTICOTHÉRAPIE [§] | TRAITEMENT DE SOUTIEN ET SURVEILLANCE | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|--|--|---|--|--|--|
| GRADE 1 <ul style="list-style-type: none"> Symptômes : Asymptomatique ou symptômes légers Analyses de laboratoire : fT4 normale; suppression de la TSH (< 0,3 mUI/L) | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin TSH et fT4 avant chaque cycle[†] | <ul style="list-style-type: none"> Non recommandée | <ul style="list-style-type: none"> Intervention non indiquée | <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement par le ou les IPCI Surveillance étroite | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance étroite Surveiller la TSH et la fT4 avant chaque cycle[†] |
| GRADE 2 <ul style="list-style-type: none"> Symptômes : Modérée* Analyses de laboratoire : fT4 élevée; TSH supprimée (< 0,1 mUI/L) | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin <p>ORIENTATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> Endocrinologue <p>ÉVALUATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> TSH et fT4 avant chaque cycle | <ul style="list-style-type: none"> Envisager un traitement de courte durée par la prednisonne par voie orale ou l'équivalent en cas de thyroïdite aiguë se manifestant sous la forme d'une hyperthyroïdie | <ul style="list-style-type: none"> Si symptomatique, entreprendre le traitement par un bêtabloquant oral[‡] Si urgent, envisager le traitement par le méthimazole ou le propylthiouracil en cas de maladie de Basedow Entreprendre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive si l'hypothyroïdie persiste après plusieurs semaines | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés, que l'état du patient soit stable, et que la dose de corticostéroïdes soit diminuée | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance usuelle Surveiller la TSH et la fT4 avant chaque cycle[†] |
| GRADE 3 <ul style="list-style-type: none"> Symptômes : Graves[†], limitation des AVQ liées aux soins personnels Épreuves de laboratoire : fT4 élevée; TSH supprimée (< 0,1 mUI/L) | <ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation indiquée En cas de crise thyrotoxique aiguë, admettre à l'urgence <p>ORIENTATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> Endocrinologue | <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone par voie i.v.; poursuivre le traitement jusqu'à ce que les symptômes soient légers, disparaissent ou reviennent à leur état initial, puis arrêter lentement le traitement[‡] | <ul style="list-style-type: none"> Entreprendre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive si l'hypothyroïdie persiste après plusieurs semaines | <ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par le ou les IPCI^{ACO} Suspendre le traitement par le ou les IPCI et en cas d'amélioration, arrêter graduellement la corticothérapie en l'espace de ≥ 4 semaines <u>avant</u> de le reprendre^{BC} | <ul style="list-style-type: none"> Surveillance usuelle Surveiller la TSH et la fT4 avant chaque cycle[†] |
| GRADE 4 <ul style="list-style-type: none"> Symptômes : Qui mettent la vie du patient en danger, et qui limitent les AVQ liées aux soins personnels Épreuves de laboratoire : fT4 élevée; TSH supprimée (< 0,1 mUI/L) | <ul style="list-style-type: none"> TSH et fT4 Écarter la possibilité d'un sepsis | <ul style="list-style-type: none"> Prednisonne par voie orale pendant 1-2 semaines en cas de thyroïdite présumée³ | <ul style="list-style-type: none"> Entreprendre une hormonothérapie thyroïdienne substitutive si l'hypothyroïdie persiste après plusieurs semaines | <ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par le ou les IPCI^{ACO} Suspendre le traitement par le ou les IPCI et en cas d'amélioration, arrêter graduellement la corticothérapie en l'espace de ≥ 4 semaines <u>avant</u> de le reprendre^{BC} | <ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Surveiller la TSH et la fT4[†] |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* Perte pondérale, augmentation de l'appétit, anxiété et irritabilité, faiblesse musculaire, cycles menstruels irréguliers, fatigue, tachycardie. † Arythmie, fibrillation auriculaire, tremblements, sueurs, insomnie, diarrhée. ‡ P. ex. propranolol à 10-40 mg 4 fois par jour ou aténolol à 25-50 mg par jour. § Se reporter aux directives locales pour la posologie des corticostéroïdes. ACO : Action Cancer Ontario; fT4 : thyroxine libre; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; mUI/L : milli-unités internationales par litre; TSH : thyrostimuline

Hypothyroïdie d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE‡ | TRAITEMENT DE SOUTIEN ET SURVEILLANCE | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|---|---|---|---|---|--|
| GRADE 1 <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes : Asymptomatique ou symptômes légers • Analyses de laboratoire : ft4 normale, élévation asymptomatique de la TSH (> 10 mUI/L) | <ul style="list-style-type: none"> • Aviser le médecin ÉVALUATIONS : <ul style="list-style-type: none"> • TSH avant chaque cycle • En cas de TSH 2 fois plus élevée que la LSN, ou anormale lors de 2 mesures subséquentes, ajouter la ft4 lors des cycles subséquents, selon les indications cliniques | <ul style="list-style-type: none"> • Non recommandée | <ul style="list-style-type: none"> • Intervention non indiquée | <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement par le ou les IPCI • Surveillance étroite | <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance étroite • Surveiller la TSH ± ft4 |
| GRADE 2 <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes : Modérés* • Analyses de laboratoire : ft4 faible et/ou TSH > 10 mUI/L | <ul style="list-style-type: none"> • Aviser le médecin ORIENTATION : <ul style="list-style-type: none"> • Envisager de consulter un endocrinologue ÉVALUATIONS : <ul style="list-style-type: none"> • TSH et ft4 avant chaque cycle | <ul style="list-style-type: none"> • Non recommandée | <ul style="list-style-type: none"> • Lévothyroxine (si patient âgé, cardiopathie ou affections concomitantes graves, commencer par une dose réduite et l'augmenter lentement)[§] | <ul style="list-style-type: none"> • Envisager de suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés, que l'état du patient soit stable, et que la dose de corticostéroïdes soit diminuée | <ul style="list-style-type: none"> • Surveiller la TSH ± ft4 • Surveillance usuelle |
| GRADE 3 <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes : Graves†, qui limitent les AVQ liées aux soins personnels • Analyses de laboratoire : ft4 très basse et TSH très élevée | <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation indiquée • Admettre à l'urgence si coma myxoédémateux ORIENTATION : <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinologue (consultation d'urgence si coma myxoédémateux) | <ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone par voie i.v. jusqu'à ce que les symptômes soient légers, disparaissent ou reviennent à leur état initial, puis arrêter lentement le traitement | <ul style="list-style-type: none"> • Ce qui précède plus traitement de soutien pour les symptômes cardiorespiratoires graves | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le ou les IPCI | <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation • Surveiller la TSH ± ft4 • Surveillance usuelle |
| GRADE 4 <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes : Qui mettent la vie du patient en danger, et qui limitent les AVQ liées aux soins personnels • Analyses de laboratoire : ft4 très basse et TSH très élevée | <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinologue (consultation d'urgence si coma myxoédémateux) • TSH et ft4 | <ul style="list-style-type: none"> • En cas de coma myxoédémateux, hydrocortisone par voie i.v. jusqu'à ce que l'insuffisance surrénalienne soit écartée | <ul style="list-style-type: none"> • Hydratation par voie i.v. si indiquée | | <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance usuelle |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* Fatigue, constipation, gain pondéral, perte d'appétit, peau sèche, œdème palpébral, visage tuméfié, perte de cheveux. † Bradycardie, hypotension, épanchement péricardique, dépression, hypoventilation, stupeur, léthargie jusqu'au coma myxoédémateux. ‡ Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes. § Si le patient présente une insuffisance surrénalienne et une hypothyroïdie, entreprendre une corticothérapie 2 ou 3 jours avant le traitement par la lévothyroxine. ACO : Action Cancer Ontario; AVQ : activité de la vie quotidienne; ft4 : thyroxine libre; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; LSN : limite supérieure de la normale; TSH : thyrostimuline

Insuffisance surrénalienne d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE [‡] | TRAITEMENT DE SOUTIEN | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|--|---|--|---|--|---|
| GRADE 1 Asymptomatique ou symptômes légers (fatigue); observations cliniques ou diagnostiques seulement | • Aviser le médecin ORIENTATION : • Endocrinologue ÉVALUATIONS : • Cortisol et ACTH le matin (avant les corticostéroïdes si possible)*, aldostérone, rénine • Glucose, électrolytes ^{BC} | • Envisager l' hydrocortisone ou la prednisone • Il peut être nécessaire d'envisager un remplacement des minéralocorticoïdes en cas d'insuffisance rénale primaire (IRP) | • Intervention non indiquée | • Poursuivre le traitement par le ou les IPCI | • Surveillance étroite |
| GRADE 2 Symptômes modérés; intervention médicale indiquée | • Envisager un examen d'imagerie de l'hypophyse si faible taux d'ACTH ^{BC} | • Prednisone ou hydrocortisone , arrêter lentement le traitement | • Hormonothérapie substitutive au besoin • Bracelet/collier d' alerte médicale • Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes | • Suspendre le traitement par le ou les IPCI si résultats anormaux aux analyses de laboratoire ou à l'examen d'imagerie de l'hypophyse^{BC} , jusqu'au retour des symptômes à un grade ≤ 1 et arrêter graduellement la corticothérapie • Poursuivre le traitement en présence d'une hormonothérapie substitutive, aussi longtemps qu'il n'y a aucun symptôme ^{ACO} | • Poursuivre la surveillance usuelle • Poursuivre la corticothérapie exerçant des effets minéralocorticoïdes chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne ^{BC} |
| GRADE 3 Symptômes graves; hospitalisation indiquée | | • Prise en charge avec des corticostéroïdes par voie i.v. après avoir écarté la possibilité d'un sepsis | | | |
| GRADE 4 Crise surrénalienne mettant la vie en danger (hypotension grave ou choc hypovolémique, douleurs abdominales aiguës, vomissements et souvent, fièvre); intervention d'urgence indiquée. | • Comme ci-dessus • Hospitalisation immédiate • Écarter la possibilité d'un sepsis | • Dose i.v. de corticostéroïdes à utiliser en cas de stress (dexaméthasone par voie i.v. si le diagnostic est incertain, ou hydrocortisone par voie i.v.) [†] • Les patients présentant une insuffisance surrénalienne primaire peuvent également nécessiter un remplacement des minéralocorticoïdes, par exemple avec un agent comme la fludrocortisone | • Comme ci-dessus et perfusion d'une solution saline isotonique ou de dextrose à 5 % dans une solution isotonique aussi rapidement que possible | • Arrêter le traitement par le ou les IPCI^{ACO} • Envisager l'arrêt définitif du traitement^{BC} | • Hospitalisation • Refaire les analyses de laboratoire au bout de 1 à 3 semaines; effectuer un examen d'IRM au bout de 1 mois si les symptômes persistent, mais que les résultats des analyses de laboratoire ou de l'examen de TDM de l'hypophyse sont normaux • Si la possibilité d'une insuffisance surrénalienne a été écartée, traiter comme le grade 2 |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* Un taux de cortisol < 80 nmol/L le matin est fortement évocateur d'une insuffisance surrénalienne. En cas d'insuffisance surrénalienne primaire, le taux d'ACTH est élevé et en cas d'insuffisance surrénalienne secondaire, le taux d'ACTH est bas ou normal de façon inappropriée pour un taux de cortisol bas (en raison de l'insuffisance hypophysaire). † L'hydrocortisone est recommandée si l'insuffisance surrénalienne primaire est confirmée. Poursuivre le traitement par la dexaméthasone à 4 mg toutes les 12 heures et par l'hydrocortisone à raison de 200 mg par 24 heures (par perfusion intraveineuse continue ou en bolus toutes les 6 heures). Revenir graduellement aux doses d'entretien dans les 2 semaines suivant le congé de l'hôpital. ‡ Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes. ACO : Action Cancer Ontario; ACTH : hormone adrénocorticotrope; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; IRM : imagerie par résonance magnétique; i.v. : intraveineuse

Hypophysite/hypopituitarisme d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE [‡] | TRAITEMENT DE SOUTIEN ET SURVEILLANCE | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|---|---|--|---|--|---|
| <p>GRADE 1</p> <p>Asymptomatique ou symptômes légers (fatigue, faiblesse); observations cliniques ou diagnostiques uniquement</p> | <p>• Aviser le médecin</p> <p>Gr 1 → ORIENTATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinologue <p>ÉVALUATIONS :</p> | <p>Gr 1 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voir le traitement de soutien pour l'hormonothérapie substitutive à base d'hydrocortisone | <p>Gr 1 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie substitutive si symptomatique • Si cortisol matinal < 250 ou cortisol aléatoire < 150 nmol/L : hydrocortisone par voie orale • Si baisse de la TSH ± FT4 faible, envisager la nécessité d'un traitement de remplacement de la thyroxine • Toujours remplacer le cortisol pendant 1 semaine avant l'instauration du traitement à base de thyroxine | <p>Gr 1 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement par le ou les IPCI • Surveillance étroite | <p>Gr 1 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveillance étroite • Si symptomatique, surveiller la TSH, la FT4, l'ACTH, l'HL, la FSH et le cortisol le matin |
| <p>GRADE 2</p> <p>Modérés (maux de tête, hypotension); limitation des AIVQ appropriées selon l'âge</p> | <p>Gr 2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si asymptomatique : <ul style="list-style-type: none"> – ACTH, cortisol le matin, FSH, LH, T4, TSH • Envisager un examen d'imagerie de l'hypophyse • En cas de grade ≥ 2, envisager également les électrolytes, l'estradiol, le glucose, la prolactine, la testostérone, l'osmolalité plasmatique et urinaire^{BC} | <p>Gr 2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisone par voie orale ou méthyprednisolone par voie i.v. (en présence d'une hypotension) pendant 3-5 jours, puis arrêter lentement le traitement par la prednisone | <p>Gr 2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie substitutive appropriée en cas de symptômes associés à des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ou l'examen d'IRM de l'hypophyse • La plupart des patients qui présente une hypophysite de grade ≥ 2 ne récupère pas leur fonction hypophysaire et doivent suivre une hormonothérapie substitutive à vie^{ACO} • Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes | <p>Gr 2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour des symptômes à un grade de 0-1 • En cas d'amélioration, le traitement par le ou les IPCI peut reprendre après l'arrêt graduel de la corticothérapie, au besoin • Il faut poursuivre le traitement en présence d'une hormonothérapie substitutive, aussi longtemps qu'il n'y a aucun symptôme | <p>Gr 2 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refaire les analyses de laboratoire 1 à 3 semaines plus tard • Examen d'IRM 1 mois plus tard si les symptômes persistent, mais que les résultats de l'examen d'imagerie de l'hypophyse sont normaux • Poursuivre la surveillance usuelle |
| <p>GRADE 3</p> <p>Symptômes graves ou significatifs sur le plan médical, mais ne mettant pas la vie du patient en danger à court terme Incapacitant, limitant les AVQ liées aux soins personnels</p> | <p>Gr 3 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation/intervention d'urgence <p>ORIENTATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinologue • Radiologue <p>ÉVALUATIONS :</p> | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est impératif d'arrêter le traitement graduellement, car un sevrage rapide de corticostéroïdes peut déclencher une rechute ou une crise surrénalienne. | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie substitutive appropriée en cas de symptômes associés à des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ou l'examen d'IRM de l'hypophyse • La plupart des patients qui présente une hypophysite de grade ≥ 2 ne récupère pas leur fonction hypophysaire et doivent suivre une hormonothérapie substitutive à vie^{ACO} • Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager de suspendre le traitement par le ou les IPCI^{BC} jusqu'à l'amélioration des symptômes avec ou sans hormonothérapie et arrêter graduellement les corticostéroïdes • Arrêter définitivement le ou les IPCI si les symptômes sont graves ou mettent la vie du patient en danger^{ACO} • En cas de toxicité résiduelle de grade ≤ 2 et si le traitement corticostéroïdien est arrêté graduellement, envisager la reprise du traitement anticancéreux si l'avantage l'emporte sur le risque | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre la surveillance usuelle |
| <p>GRADE 4</p> <p>Conséquences mettant la vie du patient en danger ou tout trouble visuel; intervention d'urgence indiquée</p> | <p>Gr 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comme ci-dessus • Écarter la possibilité d'un sepsis • Examen d'IRM de l'hypophyse | <p>Gr 3 ou 4 →</p> | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie substitutive appropriée en cas de symptômes associés à des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ou l'examen d'IRM de l'hypophyse • La plupart des patients qui présente une hypophysite de grade ≥ 2 ne récupère pas leur fonction hypophysaire et doivent suivre une hormonothérapie substitutive à vie^{ACO} • Envisager une antibiothérapie prophylactique visant à prévenir les infections opportunistes | <p>Gr 3 ou 4 →</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager de suspendre le traitement par le ou les IPCI^{BC} jusqu'à l'amélioration des symptômes avec ou sans hormonothérapie et arrêter graduellement les corticostéroïdes • Arrêter définitivement le ou les IPCI si les symptômes sont graves ou mettent la vie du patient en danger^{ACO} • En cas de toxicité résiduelle de grade ≤ 2 et si le traitement corticostéroïdien est arrêté graduellement, envisager la reprise du traitement anticancéreux si l'avantage l'emporte sur le risque | <p>Gr 3 ou 4 →</p> |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

ACO : Action Cancer Ontario; ACTH : hormone adrénocorticotrope; AIVQ : activité instrumentale de la vie quotidienne; AVQ : activités de la vie quotidienne; FSH : hormone folliculostimulante; FT4 : thyroxine libre; HL : hormone lutéinisante; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; IRM : imagerie par résonance magnétique; i.v. : intraveineuse; TSH : thyroestimuline

Néphrite d'origine immunitaire



| DESCRIPTION | ORIENTATION ET ÉVALUATIONS | CORTICOTHÉRAPIE§ | TRAITEMENT DE SOUTIEN ET SURVEILLANCE | IPCI | SURVEILLANCE ET SUIVI |
|---|--|---|---|---|--|
| GRADE 1 <ul style="list-style-type: none"> Créatinine : CrS > LSN* et 1,5 à 2,0 fois au-dessus de la valeur initiale Protéinurie : 1+, < 1,0 g/24 h | <ul style="list-style-type: none"> Non requises | <ul style="list-style-type: none"> Non requise | <ul style="list-style-type: none"> Hydratation Arrêt des médicaments néphrotoxiques† Surveiller et compenser les déséquilibres liquidiens/électrolytiques | <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement par le ou les IPCI | <ul style="list-style-type: none"> Surveiller les déséquilibres liquidiens/électrolytiques Surveiller le taux de créatinine chaque semaine jusqu'à ce qu'il revienne à sa valeur initiale, puis de manière usuelle Si le taux de créatinine se détériore, traiter comme le grade 2 ou 3-4 |
| GRADE 2‡ <ul style="list-style-type: none"> Créatinine : CrS > 2,0 à 3,0 fois la valeur initiale ou > 1,5 à 3,0 fois la LSN Protéinurie : 2+, 1,0-3,4 g/24 h | <ul style="list-style-type: none"> Aviser le médecin <p>ORIENTATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager une consultation en néphrologie | <ul style="list-style-type: none"> Prednisonne par voie orale ou l'équivalent par voie i.v. Arrêter graduellement le traitement une fois les symptômes revenus à un grade ≤ 1 | <ul style="list-style-type: none"> Même que ci-dessus et ajout du MMF à envisager‡ | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement par le ou les IPCI jusqu'au retour du taux de créatinine au grade 1 et arrêter graduellement la corticothérapie | <ul style="list-style-type: none"> Créatinine tous les 2 ou 3 jours En cas de persistance pendant plus de 7 jours ou d'aggravation, traiter comme le grade 3-4 Suivi infirmier, au besoin |
| GRADE 3‡ <ul style="list-style-type: none"> Créatinine : CrS > 3,0 fois la valeur initiale ou > 3,0 à 6,0 fois la LSN Protéinurie : > 3,5 g/24 h | <p>ÉVALUATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse microscopique des urines usuelle | <ul style="list-style-type: none"> Méthylprednisolone par voie i.v. ou l'équivalent Arrêter graduellement le traitement une fois les symptômes revenus à un grade ≤ 1 | <ul style="list-style-type: none"> Même que ci-dessus et ajout du MMF à envisager‡ L'hémodialyse peut être nécessaire en plus de la corticothérapie si le taux de créatinine se détériore | <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement par le ou les IPCI | <ul style="list-style-type: none"> Mesurer la créatinine tous les jours |
| GRADE 4‡ <ul style="list-style-type: none"> Créatinine : CrS > 6,0 fois la LSN Conséquences mettant la vie du patient en danger; dialyse indiquée | <ul style="list-style-type: none"> Échographie et/ou biopsie rénale s'il y a lieu, pour écarter les causes non immunitaires et/ou confirmer une toxicité rénale d'origine immunitaire | <ul style="list-style-type: none"> Si aucune amélioration au bout de 7 jours, envisager l'ajout d'un agent immunosuppresseur non stéroïdien (p. ex. MMF) | <ul style="list-style-type: none"> Même que ci-dessus et ajout du MMF à envisager‡ L'hémodialyse peut être nécessaire en plus de la corticothérapie si le taux de créatinine se détériore | <ul style="list-style-type: none"> Surveiller la créatinine tous les jours | <ul style="list-style-type: none"> Mesurer la créatinine tous les jours |

D'après les lignes directrices d'ACO et de BC Cancer sur la prise en charge des effets toxiques des IPCI. Voir les notes de la diapositive pour les références.

* CrS > 1 à 1,5 fois la LSN selon les directives de BC Cancer.

† P.ex. aminoglycosides, agent de contraste

‡ Utilisation dans des cas réfractaires mentionnée dans des rapports de cas.

§ Se reporter aux directives locales relatives à la posologie des corticostéroïdes.

ACO : Action Cancer Ontario; CrS : créatinine sérique; IPCI : inhibiteur des points de contrôle immunitaire; i.v. : intraveineuse; LSN : limite supérieure de la normale; MMF : mofétilmycophénolate

Approuvé par ACIO : 2024-08-22 | Expiration : 2026-08-22 N° du CCECP : 1435-2024-3847-L-P Expiration : 2025-08-26

| DESCRIPTION | MODIFICATION DU TRAITEMENT PAR UN IPCI | CORTICOTHÉRAPIE SAUF INDICATION CONTRAIRE |
|---------------------|--|---|
| GRADE 1 ou 2 | <ul style="list-style-type: none"> Interrompre la perfusion ou en ralentir la vitesse | <ul style="list-style-type: none"> Envisager une prémédication en prophylaxie des réactions lors des perfusions subséquentes |
| GRADE 3 ou 4 | <ul style="list-style-type: none"> Cesser définitivement le traitement | <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge les réactions graves liées à la perfusion selon les normes de l'établissement, les directives de pratique clinique appropriées et/ou les lignes directrices de sociétés |

Manifestations indésirables survenues au cours de l'étude HIMALAYA

| Manifestation indésirable | Tous grades (%) | Grades ≥ 3 (%) |
|---|-----------------|----------------|
| Réactions liées à la perfusion Comprend les réactions liées à la perfusion et l'urticaire | 1,5 | 0 |

1. Monographie 1.. 13 mai 2024.
 2. Action Cancer Ontario (ACO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management - Clinical Practice Guideline – Version 1, mars 2018. Consulté le 12 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>;
 3. BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for Management of Immune-Mediated Adverse Reactions to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. Publié en février 2022. Consulté le 12 avril 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Protocol.pdf.

- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, *et al.* Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma [article et annexe supplémentaire]. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2100070.
- Abu-Sbeih H, Tang T, Ali FS, *et al.* The Impact of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events and Their Immunosuppressive Treatment on Patients' Outcomes. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology.* 2020;1(1):7-18. doi:10.4103/JIPO.JIPO_12_18.
- AIM With Immunotherapy Foundation. Immuno-Oncology Essentials. Consulté le 24 mai 2024. <https://aimwithimmunotherapy.org/>.
- Aly A, Fulcher N, Seal B, *et al.* Clinical outcomes by Child-Pugh Class in patients with advanced hepatocellular carcinoma in a community oncology setting. *Hepat Oncol.* 2023;10(1):HEP47. doi:10.2217/hep-2023-0002.
- An N. Oral contraceptives use and liver cancer risk a dose-response meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct; 94(43): e1619. Publié en ligne le 30 octobre 2015. Consulté le 6 mai 2024. doi:10.1097/MD.0000000000001619.
- Association of Cancer Care Centers (ACCC). Immuno-Oncology Institute. Consulté le 24 mai 2024. <https://www.accc-cancer.org/home/learn/precision-medicine/treatment/immunotherapy>
- Study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HIMALAYA). Site Web ClinicalTrials.gov. Consulté le 4 juillet 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298451>
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223-249. doi:10.1146/annurev-pathol-042020-042741
- BC Cancer. BC Cancer Influenza Vaccine Recommendations for Adults with Cancer. Publié en ligne en novembre 2016. Mis à jour en novembre 2023. Consulté le 28 avril 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/BC%20Cancer%20Influenza%20Vaccine%20Recommendations.pdf>
- BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary (Patient Version) SCIMMUNE. Publié en ligne le 1^{er} janvier 2019. Révisé le 1^{er} février 2022. Consulté le 8 mai 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Handout.pdf.
- BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for Management of Immune-Mediated Adverse Reactions to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. Publié en ligne en février 2022. Consulté le 12 avril 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCIMMUNE_Protocol.pdf.
- BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for First-Line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma using Tremelimumab and Durvalumab. Publié en ligne le 1^{er} mai 2024. Consulté le 23 juillet 2024. Disponible au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Gastrointestinal/GITREMDUR_Protocol.pdf
- BC Cancer. Immunotherapy Alert Card. Publié en juillet 2019. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Immunotherapy%20Alert%20Card.pdf>.
- BC Cancer. Immunotherapy Checkpoint Inhibitor Toolkit FBC Cancer. Immunotherapy Patient Letter. Publié en ligne le 28 novembre 2017. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Immunotherapy%20Patient%20Letter.pdf>.
- Björnsson HK, Gudbjörnsson B, Björnsson ES. Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. *J. Hepatol.* 2022;76(1):86-92. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.024
- or Registered Nurses. Consulté le 8 mai 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/immunotherapy-checkpoint-inhibitors>.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO.* 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- Brar G, Greten TF, Graubard BI, *et al.* Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis. *Hepatology Communications.* 2020;4(10):1541. doi:10.1002/hep4.1564.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39:98–106. doi:10.1097/COC.0000000000000239.
- Cammarota A, Zanuso V, Manfredi GF, Murphy R, Pinato DJ, Rimassa L. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: how will it reshape treatment sequencing? *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359221148029. doi:10.1177/17588359221148029.
- Agence des médicaments du Canada (ACMTS). Examen de l'ACMTS en vue du remboursement – Algorithme de remboursement provisoire concernant le carcinome hépatocellulaire inopérable. Publié en ligne en janvier 2024. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PH0036-Hepatocellular-Carcinoma.pdf>. Consulté le 28 avril 2024.
- Cancer Care Alberta – Follow-up and Management of Checkpoint Inhibitor Related Toxicities in Cancer Patients. Publié en ligne en février 2022. Consulté le 19 avril 2024. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp018-immunotherapy-toxicities.pdf>.
- Action Cancer Ontario (CCO). Immune Checkpoint Inhibitor Side Effect Toolkit. Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/modality/immunotherapy/immune-therapy-toolkit>

- Action Cancer Ontario (CCO). Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Management - Clinical Practice Guideline – Version 1, mars 2018. Consulté le 12 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/ImmuneCheckpointInhibitor.pdf>.
- Action Cancer Ontario (CCO). Médicaments d’immunothérapie : Ce que vous devez savoir. Consulté le 8 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/ImmunotherapyMedicationsPatientInfo-FR.pdf>
- Action Cancer Ontario (CCO). Durvalumab – Drug Monograph. Publié en ligne en avril 2024. Consulté le 19 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/51671>.
- Action Cancer Ontario (CCO). Immunotherapy Medications: What You Need To Know (en anglais). Consulté le 28 avril 2024. <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/ImmunotherapyMedicationsPatientInfo.pdf>.
- Action Cancer Ontario (CCO). Tremelimumab – Drug Monograph. Publié en ligne en avril 2024. Consulté le 6 mai 2024. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/75761>.
- Cannella R, Lewis S, da Fonseca L, Ronot M, Rimola J. Immunotherapy-Based Treatments of Hepatocellular Carcinoma: AJR Expert Panel Narrative Review. *American Journal of Roentgenology*. 2022;219(4):533-546. doi:10.2214/AJR.22.27633.
- Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4275–80. doi:10.1073/pnas.0915174107.
- Das M, Kumar D, Saucedo C, et al. Time-Restricted Feeding Attenuates Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma in Obese Male Mice. *Cancers (Basel)*. 2024;16(8):1513. doi:10.3390/cancers16081513.
- Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:2965. doi:10.3389/fimmu.2019.02965.
- Monographie de durvalumab. Publié en 29 mai 2024. (Monographie 2) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076015.PDF.
- Elmeliyeg M, Yang DZ, Salama E, Parivar K, Wang DD. Discordance Between Child-Pugh and National Cancer Institute Classifications for Hepatic Dysfunction: Implications on Dosing Recommendations for Oncology Compounds. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(1):105-115. doi:10.1002/jcph.1702.
- Frager SZ, Schwartz JM. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve. *Curr Oncol*. 2020;27(Suppl 3):S138-S143. doi:10.3747/co.27.7181.
- Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs Lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: first results from CheckMate 9DW. Présenté lors du congrès annuel de l’ASCO 2024 : 4 juin 2024. Rsumé n° LBA4008.
- Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017;16:1. <http://www.carcinogenesis.com/text.asp?2017/16/1/1/207221>. Consulté le 14 avril 2024.
- Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. *JCO*. Publié en ligne le 19 mars 2024 :JCO.23.02745. doi:10.1200/JCO.23.02745.
- Gouvernement du Canada. Avis : additions multiples à la Liste des drogues sur ordonnance (LDO). Publié en ligne le 26 octobre 2023. Consulté le 28 avril 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/liste-drogues-ordonnance/avis-concernant-modifications/additions-multiples-2023-10-26.html>.
- Site Web du Groupe d’étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Consulté le 19 juin 2024. <https://www.geog.info/>.
- Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: primed to make a difference? *Cancer*. 2016;122:367–377. doi:10.1002/cncr.29769.
- Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Renseignements sur l’ipilimumab. Modifié en ligne le 28 février 2024. Consulté le 8 mai 2024. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=86525&lang=fre#fn1>.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-380. doi:10.1002/hep.29086.
- Hogg D, Monzon JG, Ernst S, et al. Canadian cohort expanded-access program of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *Curr Oncol*. 2020;27(4):204-214. doi:10.3747/co.27.5985.
- Monographie de l’ipilimumab. Publié en 7 décembre 2023. (Monographie 3) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074279.PDF
- Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med*. 2019;16(4):655-670. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144

- Kelley RK, Sangro B, Harris W, *et al.* Safety, efficacy and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study [article et annexe supplémentaire]. *J Clin Oncol.* 2021. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03555>.
- Kim HN, Corcoran MA. Evaluation and Prognosis of Persons with Cirrhosis. Hepatitis C Online - University of Washington Infectious Diseases Education & Assessment (IDEA) program. Mise à jour en ligne le 11 mars 2024. Consulté le 27 avril 2024. <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis/core-concept/all>.
- Kudo M. Scientific Rationale for Combination Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma with Anti-PD-1/PD-L1 and Anti-CTLA-4 Antibodies. *Liver Cancer.* 2019;8(6):413-426. [doi:10.1159/000503254](https://doi.org/10.1159/000503254).
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35. [doi:10.1038/ajg.2016.517](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517).
- Lebbé C, Meyer N, Mortier L, *et al.* Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):867-875. [doi:10.1200/JCO.18.01998](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01998).
- Longo V, Brunetti O, Gnani A, *et al.* Emerging Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Medicina.* 2019;55(10):698. [doi:10.3390/medicina55100698](https://doi.org/10.3390/medicina55100698).
- Madden D. BC Cancer. Immune Checkpoint Inhibitors. Patient Education Resources. Consulté en ligne le 28 avril 2024. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/immunotherapy-checkpoint-inhibitors#Patient--Education--Resources>.
- Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, *et al.* The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. *J Hepatol.* 2015;62:1420–1429. [doi:10.1016/j.jhep.2015.02.038](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.038).
- Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, *et al.* Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007;46(1):48-57. [doi:10.1002/hep.21672](https://doi.org/10.1002/hep.21672).
- A study of safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in subjects with advanced hepatocellular carcinoma. Site Web ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519348>. Consulté en ligne le 9 mai 2024.
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(2):95-106. [doi:10.1038/nrc2051](https://doi.org/10.1038/nrc2051)
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Guidelines. Consulté en ligne le 24 mai 2024. <https://mascc.org/resources/mascc-guidelines/>.
- National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03. Mis à jour en ligne le 19 avril 2021. Consulté le 29 mai 2024. Accessible au : https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.
- National Cancer Institute. FDA Approves Nivolumab for Some Melanomas and Lung Cancers. Publié en ligne le 10 novembre 2025. Consulté le 27 avril 2024. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/nivolumab-expanded>.
- National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatocellular Carcinoma. Version 2.2024. Publié en ligne le 2 juillet 2024. Consulté le 12 juillet 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.2024. Publié en ligne le 7 décembre 2023. Consulté le 8 mai 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- Nivolumab, monographie de produit. Publié en 28 juin 2024. (Monographie 4) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076152.PDF
- OnCible. Un guide ressources pour les pharmaciens sur les thérapies ciblées pour le traitement du cancer. Consulté le 20 juin 2024. <https://ontargetonco.com/fr>.
- Open Anaesthesia. Child-Pugh Score: Factors. Publié en ligne le 3 avril 2015. Consulté le 8 mai 2024. https://www.openanesthesia.org/keywords/child-pugh_score_factors/.
- Patel TH, Brewer JR, Fan J, *et al.* FDA Approval Summary: Tremelimumab in Combination with Durvalumab for the Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2024;30(2):269-273. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-2124](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2124).
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery.* 1973;60(8):646-649. [doi:10.1002/bjs.1800600817](https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817).
- Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology.* 2022;76(3):681-693. [doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018).

- Rodriguez Ziccardi M, Pendela VS, Singhal M. Cardiac Cirrhosis. Dans : StatPearls [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Janvier 2024. Mis à jour en ligne le 24 avril 2023. Consulté le 29 mai 2024. Accessible au : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431053>.
- Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7:2080–2090. doi:10.4254/wjh.v7.i17.2080.
- Saijo N. Present status and problems on molecular targeted therapy of cancer. *Cancer Res Treat*. 2012;44:1-10. doi:10.4143/crt.2012.44.1.1.
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Présenté lors du congrès mondial de l'ESMO sur le cancer gastro-intestinal. 29 juin 2023.
- Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):525-543. doi:10.1038/s41575-021-00438-0.
- Saung MT, Pelosof L, Casak S, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab Plus Ipilimumab for the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *Oncologist*. 2021;26(9):797-806. doi:10.1002/onco.13819.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
- Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(Suppl 10):S26-S42. doi:10.1002/jcph.990.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.
- Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922. doi:10.1097/HEP.000000000000466.
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Consulté le 24 mai 2024. <https://www.sitcancer.org/home>.
- Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression- implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:356-371. doi:10.1038/s41571-019-0175-7.
- Monographie du trémélimumab. Publié en 13 mai 2024. (Monographie 1) https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075547.PDF.
- Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. Dans : StatPearls. StatPearls Publishing; Dernière mise à jour en ligne en mars 2023. Consulté le 5 avril 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>.
- Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*. 2017;170(6):1120-1133.e17. doi:10.1016/j.cell.2017.07.024.
- Wojtukiewicz MZ, Rek MM, Karpowicz K, et al. Inhibitors of immune checkpoints—PD-1, PD-L1, CTLA-4—new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners. *Cancer Metastasis Rev*. 2021;40(3):949-982. doi:10.1007/s10555-021-09976-0.
- Wong JK, Lim HJ, Tam VC, et al. Clinical consensus statement: Establishing the roles of locoregional and systemic therapies for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma in Canada. *Cancer Treatment Reviews*. 2023;115:102526. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102526.
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y.
- Zhang HH, Mei MH, Fei R, et al. Regulatory T cells in chronic hepatitis B patients affect the immunopathogenesis of hepatocellular carcinoma by suppressing the anti-tumour immune responses. *J Viral Hepat*. 2010;17 Suppl 1:34-43. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01269.x.
- Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807-821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6.