

# Guide d'administration

## Protocole *ipilimumab*

**Rédaction** : juin 2013

**Révision** : novembre 2016, mars 2017 (4.1 Effets indésirables : populations spéciales), avril 2019 (2.2 Schéma d'administration : retrait de la dose maximale), octobre 2019 (2.3 Thérapie de support – antiémétiques)

1. [Application thérapeutique](#)
2. [Guide d'administration](#)
3. [Guide d'ajustement posologique](#)
4. [Monitoring](#)
5. [Références](#)
6. [Annexes](#) : traitement des troubles thyroïdiens

### 1. Application thérapeutique

---

Traitement du mélanome non résecable ou métastatique:

- › Chez les patients qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie de première intention ou ont eu un échec à un inhibiteur BRAF (en présence de mutation) pour une maladie en stade avancé (monothérapie)<sup>1,2</sup>.
- › En 1<sup>ière</sup> intention de traitement (monothérapie)\*<sup>12</sup>.

◆◆À noter : L'*ipilimumab* combiné au *nivolumab* en 1<sup>ière</sup> intention de traitement du mélanome non résecable ou métastatique a démontré un avantage sur la survie sans progression de la maladie comparativement à l'*ipilimumab* seul<sup>13</sup>. Pour plus d'information, se référer au sommaire correspondant dans le site du GEOQ ([www.geoq.info](http://www.geoq.info)). Il ne sera pas discuté ici ◆◆

Visée palliative.

- › \*Évaluation de l'INESSS (15 novembre 2012 et 2 février 2015): [https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42#jfmulticontent\\_c767-3](https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42#jfmulticontent_c767-3)
- › Liste Régie de l'assurance maladie du Québec (15 novembre 2016) : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablissements.aspx>

### 2. Guide d'administration

---

#### 2.1. Description du protocole<sup>1,2</sup>

L'*ipilimumab* s'administre aux 3 semaines pour un total de 4 doses.

En clinique externe.

## 2.2. Schéma d'administration<sup>1,2</sup>

Médicament	Dose	Description
Ipilimumab	3 mg/kg* IV aux 3 semaines x 4 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Administrer sans dilution ou dans un soluté de NaCl 0,9% ou D5% (concentration de 1 - 4 mg/ml).</li> <li>› Administrer en 90 minutes avec une tubulure munie d'un filtre à faible liaison protéique.</li> <li>› Ne pas agiter.</li> </ul>

Prémédication obligatoire : aucune d'emblée

Considérations spéciales :

- › L'ipilimumab ne doit pas être administré à des patients porteurs d'une maladie auto-immune active ou prenant des immunosuppresseurs ou des corticostéroïdes (sauf si prednisone  $\leq$  10 mg par jour ou équivalent).
- › L'efficacité du traitement ne devrait être évaluée qu'après avoir administré les 4 doses du traitement d'induction, même s'il y a apparence de progression pendant l'administration.

\*La dose maximale de 400 mg initialement utilisée dans le protocole de l'étude de Hodi et coll<sup>3</sup>. n'apparaît pas dans la monographie de produit de l'ipilimumab et n'est pas recommandée par le fabricant<sup>1</sup>.

## 2.3. Thérapie de support

- › **Hydratation:**
  - Aucune au préalable.
- › **Antiémétiques :** potentiel émétique faible (10-30%)<sup>4</sup>
  - Pré et post immunothérapie : aucun d'emblée, habituellement non requis.
- › **Réactions liées à la perfusion<sup>1-3</sup> :**
  - De rares (< 1 %) cas de réactions liées à la perfusion ont été rapportés. Aucune prémédication n'est requise d'emblée. Des patients présentant une réaction légère à modérée pourraient recevoir l'ipilimumab avec une prémédication (anti-H1 et acétaminophène), sous surveillance étroite.

Grade	Symptômes	Conduite
Symptômes légers	Réaction cutanée localisée, prurit, flushing	Diminuer la vitesse de perfusion jusqu'à la disparition des symptômes. La diphenhydramine peut être administrée. Pour les doses subséquentes, une prémédication peut être administrée (diphénhydramine et acétaminophène).
Symptômes modérés	Qui ne correspondent pas à un symptôme léger ni sévère	Interrompre la perfusion et administrer un traitement symptomatique (p. ex. : diphénhydramine, acétaminophène, corticostéroïdes, bronchodilatateurs, etc.). Reprendre la perfusion à un débit plus faible (p. ex. : 50% du débit initial) si nécessaire. Pour les doses subséquentes, une prémédication peut être administrée (diphénhydramine et acétaminophène).
Symptômes sévères	Bronchospasme, urticaire généralisé, TA < 80, angioœdème	Cesser immédiatement la perfusion. Administrer des traitements de support (bronchodilatateur, épinéphrine, diphenhydramine, methylprednisolone, etc.). Cesser définitivement l'ipilimumab.

### 3. Guide d'ajustement posologique

---

#### 3.1. Ajustement des doses selon la fonction rénale<sup>1</sup>

L'innocuité et l'efficacité de l'ipilimumab n'ont pas été étudiées chez les patients avec insuffisance rénale. Aucun ajustement n'est cependant requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée<sup>1</sup>.

#### 3.2. Ajustement des doses selon la fonction hépatique **AVANT de débiter le traitement**<sup>1</sup>

♦ Pour les ajustements en cours de traitement voir [section 3.5 – Tableau d'ajustement des doses selon la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite](#) ♦

Bilirubine	AST	Ajustement posologique recommandé
≤ 1,5 x LSN	ET > LSN	Aucun ajustement requis
> 1,5 x LSN	OU Peu importe	Aucune donnée disponible

LSN = limite supérieure de la normale

#### 3.3. Ajustement des doses selon la toxicité hématologique<sup>1</sup>

› Aucun ajustement recommandé<sup>1</sup>

#### 3.4. Principes de base pour le traitement des réactions immunitaires<sup>1,2,4-8,14-16</sup>

- › En présence de réaction à médiation immunitaire :
  - Selon la sévérité de l'effet indésirable, on devra interrompre le traitement d'ipilimumab et introduire une thérapie à base de corticostéroïdes.
  - On suggère habituellement une dose initiale de 0,5 à 2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, IV ou PO.
  - Les effets indésirables de grade 3 ou 4 requièrent habituellement une hospitalisation.
  - Une fois l'effet traité (grade 1 ou moins), la diminution de corticostéroïdes doit se faire sur au moins un mois.
  - Considérer une prophylaxie antibiotique (prophylaxie pour pneumonie à *Pneumocystis Jiroveci*) pour les patients recevant des corticostéroïdes à long terme<sup>15</sup>.
- › Si l'effet immunitaire se résout (grade 0 ou 1), et que le patient reçoit une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg prednisone ou l'équivalent, on peut reprendre le traitement d'ipilimumab.
- › Cesser définitivement le traitement si<sup>1</sup> :
  - Toxicité de grade 3 ou 4 potentiellement fatale (sauf si endocrinopathie) ou récurrence de toxicité de grade 3 ou 4.
  - Persistance de toxicité de grade 2 ou 3 qui ne s'améliore pas à un grade 0 ou 1 en 16 semaines.
  - La dose de prednisone ne peut être réduite à ≤ 10 mg par jour ou équivalent en 16 semaines.
  - Les 4 doses du traitement ne peuvent être administrées dans un intervalle de 16 semaines consécutives.

*Plusieurs articles de revue ont été répertoriés concernant la prise en charge des toxicités à médiation immunitaire. Un résumé de ceux-ci a été élaboré ci-dessous. Pour plus d'information, veuillez-vous référer aux articles en références<sup>14-16</sup>.*

### 3.5. Ajustement des doses selon la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite<sup>1,9,10,14-15</sup>

Grade	Diarrhée/Colite	Hépatite
Toxicité légère (grade 1)	<p>&lt; 4 selles par jour de plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Le loperamide peut être utilisé avec hydratation adéquate et mesures non pharmacologiques.</li> <li>› Exclure les autres causes</li> <li>› Si persiste plus de 5-7 jours ou s'aggrave, traiter comme un grade 2 ou 3-4.</li> </ul>	<p>AST/ALT &gt; 1 à 3 x LSN ET/OU Bilirubine &gt; 1 à 1,5 x LSN</p> <p>Suivre la fonction hépatique 1 à 2 fois par semaine</p>
	<b>Poursuite</b> de l'immunothérapie	
Toxicité modérée (grade 2)	Jusqu'à 6 selles de plus que d'habitude, mucus ou sang dans les selles et douleur abdominale	<p>AST/ALT &gt; 3 à ≤ 5 x LSN OU Bilirubine &gt; 1,5 à ≤ 3 x LSN</p>
	<b>Arrêt temporaire</b> de l'ipilimumab.	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Administrer un traitement anti-diarrhéique ainsi qu'une hydratation adéquate.</li> <li>› Considérer consultation en gastro-entérologie.</li> <li>› Si les symptômes persistent plus de 5 à 7 jours, récidivent ou s'aggravent : Débuter corticostéroïde à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Suivre la fonction hépatique aux 2 à 3 jours.</li> </ul> <p>Si persistance de symptômes ou aggravation de la situation clinique après 7-14 jours : débuter corticostéroïde à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent<sup>26</sup>.</p>
<b>Reprendre</b> l'ipilimumab si les symptômes, ou fonction hépatique, sont complètement résolus ou de grade ≤ 1 et si la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent. Reprendre le traitement aux 3 semaines, pour compléter les 4 doses ou jusqu'à un délai de 16 semaines depuis l'administration de la première dose.		
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	Plus de 7 selles que d'habitude, fièvre, iléus et/ou signes péritonéaux.	<p>Si AST/ALT &gt; 5 x LSN OU bilirubine &gt; 3 x LSN OU augmentation ≥ 50% des AST/ALT par rapport aux valeurs de base pendant ≥ 1 semaine chez des patients avec métastase hépatique.</p>
	<b>Cesser définitivement</b> l'ipilimumab et débuter un traitement à base de corticostéroïdes à haute dose (1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent). Dans certains cas, en présence de toxicité hépatique rapidement résolue, ou d'une diarrhée de grade 3 dont les symptômes se sont améliorés à un grade 1 ou moins, l'immunothérapie pourrait être reprise*. Sevrer sur au moins un mois après résolution des symptômes à un grade ≤ 1.	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Consultation en gastro-entérologie.</li> <li>› Hydratation IV.</li> <li>› Si les symptômes persistent ≥ 3-5 jours, s'il y a détérioration après amélioration initiale ou en présence d'un grade 4, administrer un traitement IV : Infliximab 5 mg/kg<sup>8,9,11,13,16,22-24</sup>.</li> <li>La dose d'infliximab peut être répétée 2</li> </ul>	<p>Si pas de réponse après 3 à 5 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Optimiser la dose de corticostéroïdes ad 2 mg/kg si pas déjà fait.</li> <li>› Considérer l'ajout de mycophénolate mofetil (500 à 1000 mg BID)<sup>8,9,11,15,16</sup>. Celui-ci est généralement cessé après le sevrage de corticostéroïdes.</li> <li>› L'infliximab n'est probablement pas le</li> </ul>

	semaines plus tard. › En présence de contre-indication ou d'échec à l'infliximab, le védolizumab (300 mg) pourrait être considéré <sup>25</sup> .	meilleur choix de traitement à cause de son potentiel hépatotoxique <sup>8,15</sup> , mais pourrait être considéré dans certains cas <sup>27</sup> .
--	--	--

\* Ces recommandations sont basées sur un consensus d'expert.

### 3.6. Ajustement des doses selon la toxicité à médiation immunitaire : dermatite, néphrite, pneumonite<sup>1,8,9,10,14-16</sup>

Grade	Dermatite	Néphrite	Pneumonite
Toxicité modérée (grade 2)	› Rash, prurit localisé › 10-30% de la surface corporelle	Créatinine : › 1,5-3 x LSN OU › > 1,5-3 x valeur de base OU Protéinurie : › Protéine 2+	› Symptomatique › N'interfère pas avec les activités de la vie quotidienne
	Arrêt <b>temporaire</b> de l'ipilimumab. Certains proposent de poursuivre si traitement topique efficace.		Arrêt <b>temporaire</b> de l'ipilimumab.
	› Traiter avec crème hydratante à base d'urée, corticostéroïdes topiques (puissance modérée à élevée) ± antihistaminique oral. › Si pas d'amélioration après une semaine : Débuter corticostéroïdes à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent.	› Consultation en néphrologie. Débuter corticostéroïdes à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. › Suivre la créatinine aux 2 à 3 jours. Si pas d'amélioration, augmenter la dose de corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent et considérer l'arrêt définitif du traitement**.	› Investigation en pneumologie (imagerie, bronchoscopie) › Considérer traitement antibiotique empirique. Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. › Si aucune amélioration après 48-72 h, traiter comme un grade 3.
	<b>Reprendre</b> l'ipilimumab si les symptômes sont complètement disparus ou de grade ≤ 1 et si la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent. L'ipilimumab peut être cessé définitivement dans certains cas de pneumonite*. Reprendre le traitement aux 3 semaines, pour compléter les 4 doses ou jusqu'à un délai de 16 semaines depuis l'administration de la première dose.		
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	› > 30% surface corporelle atteinte › Stevens-Johnson, nécrose, nécrolyse épidermique toxique ou rash avec ulcération	Créatinine : › 3 x valeur de base OU › > 3 x LSN OU Protéines urinaires : > 3,5 g /24h	› Symptomatique › Interfère avec les activités de la vie quotidienne › Besoin en O <sub>2</sub>
	<b>Cesser définitivement</b> l'ipilimumab et débuter un traitement à base de corticostéroïdes à haute dose (1-2 mg/kg/jour prednisone ou équivalent). Dans certains cas, en présence de toxicité rénale ou cutanée de grade 3, l'immunothérapie pourrait être reprise*.		
	› Considérer consultation en dermatologie et biopsie cutanée › Selon le jugement	› Considérer biopsie rénale <sup>16</sup>	On peut donner jusqu'à 2-4 mg/kg prednisone ou équivalent <sup>15,16</sup> Infliximab, mycophénolate

	clinique, ipilimumab pourrait être repris après résolution d'un grade 3 à un grade $\leq 1$ <sup>13,14</sup>		mofetil ou cyclophosphamide peuvent être utilisés dans des cas de non réponse aux corticostéroïdes <sup>8,11,15</sup>
--	--	--	---

LSN : Limite supérieure de la normale ; AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase

\* Ces recommandations sont basées sur un consensus d'expert.

\*\*Dans une série de cas de 13 patients ayant eu une toxicité rénale (grade non rapporté) secondaire à l'immunothérapie, 4 patients ont dû avoir recours à de l'hémodialyse<sup>21</sup>.

### 3.7. Ajustement des doses selon la toxicité à médiation immunitaire : endocrinopathies<sup>1,9,10,14-16</sup>

Grade	Hypothyroïdie (Voir annexe 1)	Hyperthyroïdie (Voir annexe 1)	Hypophysite, insuffisance surrénalienne
Toxicité modérée (grade 2)	<b>Poursuivre</b> l'ipilimumab		<b>Considérer interrompre</b> l'ipilimumab
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Débuter un traitement de lévothyroxine (Voir annexe 1).</li> </ul> Ne pas débuter de corticostéroïdes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Consultation en endocrinologie.</li> <li>› Débuter bêta-bloqueur (propranolol, atenolol) et/ou methimazole selon condition clinique (Voir annexe 1).</li> </ul> Considérer corticostéroïde si très symptomatique.	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Consultation en endocrinologie, imageries.</li> <li>› Instaurer une hormonothérapie substitutive s'il y a lieu (NB. Débuter la cortisone avant la levothyroxine).</li> </ul> Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.
Toxicité grave (grade 3 ou grade 4)	<b>Considérer interrompre</b> ou <b>cesser définitivement</b> l'ipilimumab.	<b>Interrompre</b> ou <b>cesser définitivement</b> l'ipilimumab.	<b>Interrompre</b> ou <b>cesser définitivement</b> l'ipilimumab.
	Consultation en endocrinologie. Considérer débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour* de prednisone ou équivalent.	Consultation en endocrinologie. Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour* de prednisone ou équivalent. Sevrer sur au moins un mois après résolution des symptômes à un grade $\leq 1$ .	Consultation en endocrinologie. Débuter un traitement à base de corticostéroïdes haute dose (1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent). Instaurer une hormonothérapie substitutive s'il y a lieu.

\*\*Ces recommandations sont en parties basées sur des consensus d'experts en immunothérapie<sup>14,16,23</sup>. Elles peuvent différer légèrement des recommandations retrouvées dans la monographie<sup>1</sup>.

## 4. Monitoring

---

### 4.1. Effets indésirables<sup>1-9</sup>

Des effets indésirables **hématologiques** peuvent survenir, mais aucun ajustement posologique n'est recommandé<sup>1</sup>.

De par son mécanisme d'action, l'ipilimumab active le système immunitaire et peut engendrer des **réactions à médiation immunitaire (auto-immunes)**. Ces réactions se manifestent généralement pendant les 12 semaines de traitement, quoi que certaines réactions se produisent dans les mois suivant la fin des traitements. Une investigation précoce et une prise en charge rapide de ces effets sont essentielles<sup>5</sup>.

Des cas d'**entérocólite à médiation immunitaire** ont été rapportés. Le délai médian avant l'apparition d'une colite de grade 3 était de 7 semaines, alors qu'on rapportait des colites de grade 2 après 6 semaines de traitement. Il importe d'exclure les autres étiologies possibles (p.ex. : infectieuse). Le traitement habituel est l'interruption temporaire de l'ipilimumab et l'administration de corticostéroïdes à haute dose. Dans les cas réfractaires, l'infliximab peut être utilisé (dose de 5 mg/kg qui peut être répétée 2 semaines plus tard)<sup>1,4</sup>. Il est important d'identifier précocement des signes et symptômes d'une colite : diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles, avec ou sans fièvre.

Des cas d'**hépatite à médiation immunitaire** ont été rapportés. Le nombre médian de cycle d'ipilimumab administré était de 3. Il est recommandé d'exclure d'autres causes de toxicité hépatique (hépatite B ou C, alcool, médicaments). Un suivi serré de la fonction hépatique est essentiel, avant chaque dose d'ipilimumab ([voir section 4.3 - Suivi de laboratoire](#)). Dans des cas d'hépatotoxicité de grade 3 à 4, cesser l'ipilimumab et instaurer un traitement à base de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent ([voir section 3.5 - Ajustements des doses selon toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite](#)). Le mycophénolate a déjà été tenté pour traiter des cas d'hépatite<sup>1</sup>.

Des **dermatites à médiation immunitaire** sont également possibles. Ces réactions, telles un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermoïde toxique ou des rashes compliqués d'ulcérations se sont produites. Le délai d'apparition médian des symptômes était d'environ 3 semaines et le nombre médian de doses reçues était de 2. Des traitements topiques peuvent être utilisés pour des réactions légères<sup>1,8</sup>. Le prurit a également été rapporté avec l'ipilimumab<sup>19</sup>.

De rares cas de **neuropathies à médiation immunitaire**, comme la **myasthénie grave** ou un **Guillain-Barré** ont été rapportés. Des signes de neuropathies motrices ou sensorielles doivent être rapportés rapidement. Le traitement à l'ipilimumab doit être cessé définitivement chez des gens avec une neuropathie grave. Un traitement à base de corticostéroïdes doit être instauré.

Des **endocrinopathies à médiation immunitaire** comme l'hypophysite l'insuffisance surrénalienne, l'hypogonadisme et l'hypothyroïdie ont été rapportés. L'hypophysite est l'effet endocrinien qui limite la dose le plus rapporté avec l'ipilimumab.<sup>16,17</sup> On peut rencontrer des variations de TSH, T3 et T4, ACTH, FSH, LH, cortisol et hyponatrémie. Le délai d'apparition médian des symptômes était de 11 semaines après le début du traitement. Les symptômes de ces syndromes doivent être décelés rapidement : fatigue, céphalée, altération des fonctions mentales, douleur abdominale, hypotension, etc. Des tests de fonction thyroïdienne doivent être effectués de routine ([voir section 4.3 - Suivi de laboratoire](#), [section 3.7 - Ajustements des doses selon toxicité à médiation immunitaire : endocrinopathies](#) et [l'annexe 1](#)).

De rares cas de **pancréatite** ont été rapportés (< 1%)<sup>1</sup>. La pancréatite devrait être traitée seulement en présence de symptômes cliniques. La lipase comme seul élément de suivi est insuffisante, une imagerie étant nécessaire pour confirmer le diagnostic. Les corticostéroïdes à faible (grade 1-2) ou hautes (grade 3-4) doses devraient être utilisées en présence d'un diagnostic de pancréatite<sup>17</sup>.

La **néphrite** auto-immune est rarement rapportée avec l'ipilimumab<sup>1</sup>. Elle se présente habituellement sous forme d'insuffisance rénale aiguë et peut évoluer vers l'oligurie, l'anurie et les déséquilibres électrolytiques<sup>17</sup>.

De rares cas d'**uvéïte** (< 1%) ont été rapportés<sup>1</sup>. Les cas légers à modérés (grades 1-2) peuvent généralement être traités à l'aide de corticostéroïdes ophtalmiques alors que les cas plus sévères d'inflammation peuvent nécessiter des corticostéroïdes oraux<sup>5,17</sup>.

La **pneumonite** est rapportée avec l'ipilimumab (< 1%). Les patients présentant de l'essoufflement, des douleurs thoraciques et/ou de la toux devront être surveillés étroitement et une évaluation radiologique devra être effectuée si une pneumonite est suspectée<sup>17</sup>.

#### Réactions non immunitaires fréquentes :

- › Des **nausées** et des **vomissements**, généralement de grade 1 ou 2, ont été rapportés avec l'ipilimumab. Ceux-ci pouvaient être associés à une **diminution de l'appétit** ou des douleurs abdominales.
- › Les réactions à la perfusion sont possibles, mais rares (2%) ([voir section 2.3 - Thérapie de support](#)).

Certaines populations, sous-représentées voire non-représentées dans les études cliniques, font l'objet de questionnement en lien avec la sécurité et l'efficacité de l'immunothérapie. Notons par exemple, les patients qui ont des antécédents de **maladies auto-immunes** ou qui prennent des **thérapies immunosuppressives**, les patients **greffés** ou porteurs d'**infections virales chroniques** (hépatite B, C ou VIH), les patientes **enceintes** ou encore les patients **âgés**, atteints de **métastases cérébrales** ou n'ayant pas un **bon statut de performance**. La littérature fait état de certaines références qui peuvent aider le clinicien à prendre des décisions éclairées dans ces circonstances. Nous vous invitons à les consulter<sup>20</sup>.

L'ipilimumab est **non irritant, non vésicant** pour les veines (extravasation)<sup>18</sup>.

**Tableau des effets indésirables rapportés dans l'étude<sup>1,2</sup>**

Effets indésirables (n = 131)	Ipilimumab seul	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Diarrhée	32,8	5,3
Nausées	35,1	2,3
Constipation	20,6	2,3
Vomissements	23,7	2,3
Douleur abdominale	15,3	1,5
Fatigue	42	6,9
Diminution de l'appétit	26,7	1,5
Fièvre	12,2	0
Céphalée	14,5	2,3
Réaction auto-immune	61,1	14,5
Réaction auto-immune dermatologique	43,5	1,5
Prurit	24,4	0
Réaction auto-immune gastro-intestinale	29	7,6
Diarrhée	27,5	4,6
Colite	7,6	5,3
Réaction auto-immune endocrine*	7,6	3,8
Hypothyroïdie	1,5	0



Hypopituitarisme	2,3	1,6
Hypophysite	1,5	1,5
Insuffisance surrénalienne	1,5	0
Réaction auto-immune hépatique	3,8	0
Augmentation AST/ALT	2,3	0

\*Effets rares mais liés aux réactions auto-immunes

CTCAE version 3.0

#### 4.2. Interactions cliniquement significatives<sup>1</sup>

L'ipilimumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

Les patients sous ipilimumab ne devraient pas prendre des immunosuppresseurs ou des corticostéroïdes de plus de 10 mg en équivalent prednisonne (sauf si pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire).

#### 4.3. Suivi de laboratoire<sup>1,9,10,14-16</sup>

	Labos pour ajustements des doses
Bilan de BASE	FSC, AST/ALT, bilirubine, créatinine, électrolytes, TSH, glycémie. Certains auteurs recommandent beaucoup plus de tests à la base <sup>15</sup> .
Avant chaque traitement (maximum 72 heures avant)	FSC, AST/ALT, bilirubine, TSH, créatinine, électrolytes
Si cliniquement indiqué	GGT, T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub> , cortisol, ACTH, FSH, LH, testostérone, protéines urinaires, lipase, CK, sérologies hépatites A, B et C, CMV, VIH.

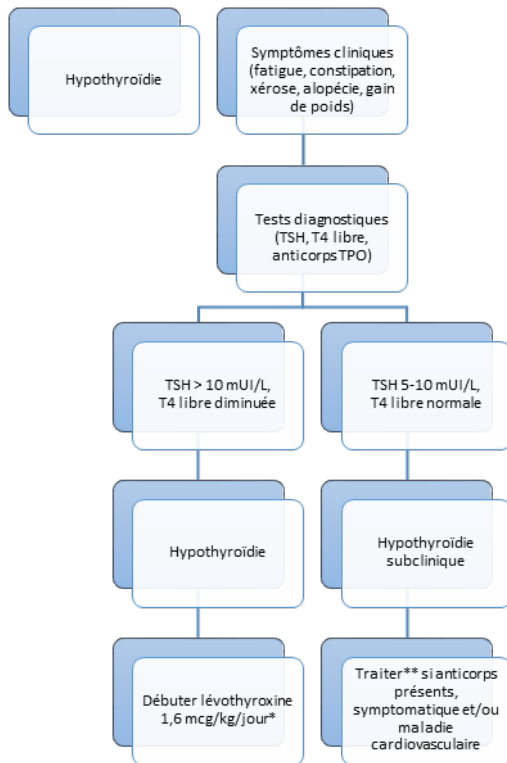
## 5. Références

1. Bristol Myers Squibb Canada. Monographie de ipilimumab (Yervoy<sup>mc</sup>). Montréal, Canada. 8 mars 2019.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et coll. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-723.
3. Protocol for: Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et coll. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23.
4. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Rapport rédigé par Dominique Arsenault, Karine Almanric, Amélie Chartier, Nathalie Letarte et Mélanie Simard. Québec, Qc : INESSS; 2019. 86 p. Disponible à l'adresse : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Antiemetiques.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Antiemetiques.pdf)
5. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. Cancer Manag Res 2012; 4:299-307.
6. Guide de ressources ON Cible. Version française septembre 2015. Consulté le 22 novembre 2016, disponible à l'adresse: [www.geog.info](http://www.geog.info).
7. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer 2013;119(9):1675-1682.

8. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3):e121-8.
9. Rubin KM. Managing immune-related adverse events to ipilimumab: a nurse's guide. *Clin J Oncol Nurs* 2012;16(2):e69-E75.
10. Bristol-Myers-Squibb. Guide d'information sur Yervoy. Disponible au: [http://www.bmscanada.ca/static/hcp/fr/7319\\_BYE\\_AEManagement\\_Guide\\_Web\\_F\\_02.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/hcp/fr/7319_BYE_AEManagement_Guide_Web_F_02.pdf) (consulté en ligne le 24 novembre 2016).
11. Brault L. Ipilimumab. Bulletin d'information pharmaceutique. Réseau Cancer Montréal. Août 2012.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et coll. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et coll. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015 Jul ;373(1):23-34.
14. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5): 560-75.
15. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27(4):559-74.
16. Gonzalez-Rodriguez E, Rodriguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *Oncologist* 2016; 21:804-16.
17. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S et coll. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54 :139-148.
18. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques. Guide de pratique rédigé par Jim Boulanger. Québec, Qc : INESSS; 2014. 58p. Disponible à l'adresse : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/INESSS\\_Prise\\_en\\_charge\\_extravasation\\_associee\\_traitements\\_antineoplastiques.pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/INESSS_Prise_en_charge_extravasation_associee_traitements_antineoplastiques.pdf)
19. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016 ;44 :51-60.
20. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017 Feb 27. doi: 10.1002/cncr.30642. [Epub ahead of print].
21. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralton KM, Hoenig MP, Brahmer JR et coll. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International* 2016;90:638-647.
22. Moura B, Homicsko K, Berthod G, Cerottini J-P, Guggisberg D, Gaide O et coll. Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action, efficacité et prise en charge des toxicités. *Rev Med Suisse* 2015;11 :1108-1114.
23. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V et coll. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7-18.
24. Spain L, Diem S et Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44:51-60.
25. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et coll. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy : American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;14(4):247-249.
26. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peter S, Larkin J et coll. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 ;28(suppl\_4) :iv119-iv142.
27. Guide de ressources On Cible, version française. Ipilimumab : prise en charge : hépatite à médiation immunitaire. Consulté le 15 octobre 2019, disponible à l'adresse: <https://ontargetonco.com/fr>.

## 6. Annexe 1 : Exemples de traitement des troubles thyroïdiens<sup>adapté de 16</sup>

### 6.1. Hypothyroïdie



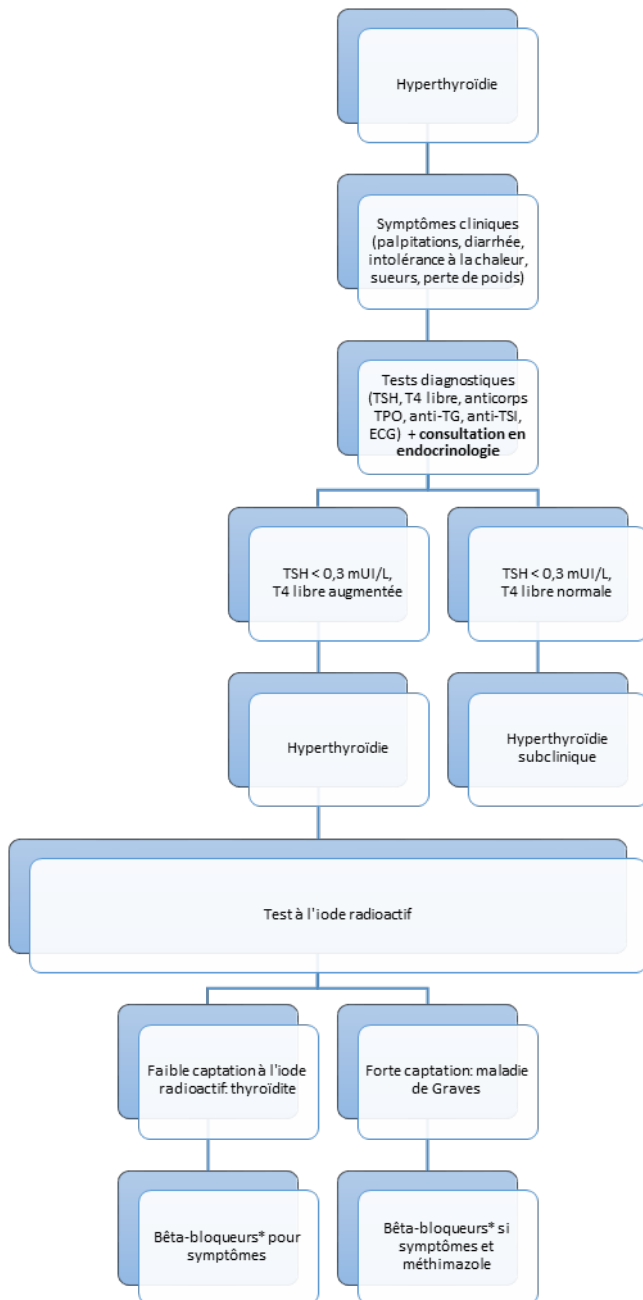
\*Dose de départ de lévothyroxine 1,6 mcg/kg par jour.

\*Si patients > 50-60 ans ou maladie cardiovasculaire, débiter à 25-50 mcg PO DIE.

\*\*Dose de départ de lévothyroxine 25-75 mcg PO DIE.

Suivi de la TSH 4 à 8 semaines après le traitement ; ajuster la dose par pallier de 25 mcg pour une TSH dans les valeurs de la normale.

## 6.2. Hyperthyroïdie <sup>adapté de 16</sup>



\*Un traitement à base de bêta-bloqueurs comme le propranolol 20 à 80 mg PO TID peut être instauré pour traiter les patients symptomatiques.