

Guide d'administration

Protocole *Nivolumab (rein)*

Rédaction : juin 2017

Révision : juin 2018 (2.2 schéma d'administration – temps de perfusion, 3.3 à 3.8 : ajouts de nouvelles références et guides de pratique), décembre 2018 (2.2 Schéma d'administration : ajout des recommandations du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)), octobre 2019 (3.1 – Ajustement selon la fonction rénale), mai 2020 (section 4. – Monitoring : Avis Santé Canada myocardite)

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

1. Application thérapeutique¹

Traitement en monothérapie de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique.

Traitement à visée palliative.

ECOG 0-2

- › Évaluation de l'INESSS (avis en août 2016) :
http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Opdivo_rein_2016_08.pdf
- › Liste Régie de l'assurance maladie du Québec (juin 2017) :
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments-etablissements.aspx>

2. Guide d'administration¹

2.1. Description du protocole

Le nivolumab est administré aux 2 ou 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
En clinique externe.

2.2. Schéma d'administration¹⁻³

| Médicament | Dose | Description |
|------------|---|---|
| Nivolumab | 3 mg/kg (maximum de 240 mg)** au jour 1 Répéter aux 2 semaines | › I.V. soluté; dans 100 ml de dextrose 5% ou de NaCl 0,9% à administrer en 30 minutes ^{3,6} (concentration finale visée : 1-10 mg/ml). › Peut être administré non dilué (10 mg/ml) › Utiliser une tubulure avec filtre de 0,2 à 1,2 microns. |
| | Alternative : 240 mg aux 2 semaines* | |
| | 6 mg/kg (maximum 480 mg)** au jour 1 Répéter aux 4 semaines | |
| | Alternative : 480 mg aux 4 semaines* | |

› Répéter jusqu'à progression de la maladie ou toxicités inacceptables

Prémédication : aucune au préalable

*La monographie recommande également une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou une dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines pour tous les patients recevant le nivolumab dans le traitement du cancer du poumon, du mélanome métastatique, du lymphome de hodgkin et du cancer rénal métastatique, se basant sur des études pharmacocinétiques suggérant une équivalence d'exposition^{3,5}.

**Le PGTM recommande l'administration du nivolumab à la dose de 3 mg/kg aux 2 semaines ou 6 mg/kg aux 4 semaines (soit l'équivalent de 1,5 mg/kg/semaine) jusqu'à une dose maximale de 240 mg ou de 480 mg respectivement (soit l'équivalent de 120 mg/semaine) selon la fréquence choisie à tous les patients et dans toutes les indications reconnues.

Extrait tiré du PGTM : *À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du nivolumab en fonction du poids (dose de 3 mg/kg administrée aux deux semaines) serait comparable à la dose de 240 mg aux deux semaines et à la dose de 480 mg aux quatre semaines. En l'absence d'études, autant clinique que pharmacocinétique, l'administration d'une dose en fonction du poids de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg aux quatre semaines a été débattue. À partir des données pharmacologiques et des preuves établies pour une dose de 3 mg/kg, le PGTM a conclu que cette dose serait une extrapolation raisonnable³¹.*

Considération spéciale

Un traitement d'immunothérapie, si administré à des patients avec maladie auto-immune ou prenant des immunosuppresseurs, doit faire l'objet d'un monitoring étroit car des séries de cas rapportent des exacerbations de ces maladies malgré des taux de réponse⁷⁻⁹. De plus, une revue systématique a démontré que l'administration d'immunothérapie chez ces patients entraîne des réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) dans 75% des cas. Cependant, la majorité de ces RIMI ont pu être pris en charge avec des corticostéroïdes sans nécessiter l'arrêt du traitement d'immunothérapie. La sévérité des RIMI pourrait toutefois être plus importante chez les patients avec maladie auto-immune sous-jacente⁴.

2.3. Thérapie de support

- › **Hydratation:**
 - Aucune au préalable.
- › **Antiémétiques :** potentiel émétique très faible (< 10%)³
 - Pré et post-immunothérapie : aucune d'emblée.
- › **Réactions liées à la perfusion**^{1,2,10} :
 - De rares (< 1 %) cas de réactions liées à la perfusion ont été rapportés. Aucune prémédication n'est requise d'emblée. Les patients présentant une réaction légère à modérée pourraient recevoir le nivolumab avec une prémédication (anti-H1 et acétaminophène), sous surveillance étroite.

| Grade | Symptômes | Conduite* |
|-------------------|--|--|
| Symptômes légers | Réaction cutanée localisée, prurit, flushing | La vitesse de perfusion peut être réduite. La diphenhydramine peut être administrée. Pour les doses subséquentes, une prémédication peut être administrée. |
| Symptômes modérés | Symptôme qui ne correspond pas à un symptôme léger ni sévère | Interrompre la perfusion et administrer un traitement symptomatique (p. ex. : diphenhydramine, 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 (diphenhydramine et acétaminophène). |
| Symptômes sévères | Bronchospasme, urticaire généralisé, TA < 80, angio-œdème | Cesser immédiatement la perfusion. Administrer des traitements de support (bronchodilatateur, épinéphrine, diphenhydramine, méthylprednisolone, etc.). Cesser définitivement le nivolumab. |

*Adapté des références 1, 2 et 10.

3. Guide d'ajustement posologique

3.1. Ajustement de la dose selon la fonction rénale **AVANT** de débuter le traitement^{3,11}

*Pour les ajustements en cours de traitement ([voir section 3.6 - Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : dermatite, néphrite, pneumonite](#))

| Fonction rénale | Ajustement posologique recommandé* |
|-------------------------------------|--|
| DFGe ≥ 15 ml/min/1,73m ² | Aucun ajustement requis ³ |
| DFGe < 15 ml/min/1,73m ² | Non étudié ³ Pas d'ajustement requis ¹¹ |

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

*Les patients avec une CICr < 40 ml/min étaient exclus de l'étude Checkmate 025¹.

3.2. Ajustement de la dose selon la fonction hépatique **AVANT** de débuter le traitement^{3,11}

*Pour les ajustements en cours de traitement ([voir section 3.5- Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite](#))

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

LSN : limite supérieure de la normale

3.3. Ajustement de la dose selon la toxicité hématologique

- › Aucun ajustement recommandé³.

3.4. Principes de base pour le traitement des réactions à médiation immunitaire^{3,10,12,14,18,20,23,24}

- › En présence de réaction à médiation immunitaire :
 - Selon la sévérité de l'effet indésirable, on devra interrompre le traitement au nivolumab 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 la réaction traitée (grade 1 ou moins), la diminution de la dose de corticostéroïdes doit se faire sur au moins un mois afin d'éviter la récurrence de la réaction.
 - Considérer une prophylaxie antibiotique (prophylaxie pour pneumonie à *Pneumocystis Jiroveci*) ainsi qu'un supplément de calcium et vitamine D pour les patients recevant des corticostéroïdes à long terme (≥ 12 semaines)^{14,17,24,25}.
- › Si la réaction à médiation immunitaire se résout (grade 0 ou 1), et que le patient reçoit une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg de prednisone ou l'équivalent, on peut reprendre le traitement avec le nivolumab. **Il n'est pas recommandé d'ajuster la dose ni l'intervalle.**
- › Cesser définitivement le traitement si³ :
 - 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 12 semaines.
 - La dose de prednisone ne peut être réduite à ≤ 10 mg par jour ou équivalent en 12 semaines.

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 référence^{10,12,14,15,17,18,20,23,24}.

3.5. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : diarrhée/colite, hépatite

| Grade | Diarrhée/Colite ^{10,12,14,15,18,20,23,24,25} | Hépatite ^{2,10,12,15,18,20,24,25} |
|---|---|--|
| Toxicité légère (grade 1) | < 4 selles par jour de plus que d'habitude: <ul style="list-style-type: none"> › Le loperamide* peut être utilisé avec hydratation adéquate et mesures non pharmacologiques. › Exclure les autres causes. › Si persiste plus de 5-7 jours ou s'aggrave, traiter comme un grade 2 ou 3-4. | AST/ALT > 1 à 3 x LSN ET/OU Bilirubine > 1 à 1,5 x LSN › Suivre la fonction hépatique 1 à 2 fois par semaine |
| | Poursuite du nivolumab | |
| Toxicité modérée (grade 2) | Jusqu'à 6 selles de plus que d'habitude, mucus ou sang dans les selles et douleur abdominale. | AST/ALT > 3 à ≤ 5 x LSN OU Bilirubine > 1,5 à ≤ 3 x LSN |
| | Arrêt temporaire du nivolumab | |
| | <ul style="list-style-type: none"> › Administrer un traitement anti-diarrhéique ainsi qu'une hydratation adéquate. › Considérer consultation en gastro-entérologie. › 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. | <ul style="list-style-type: none"> › Suivre la fonction hépatique aux 2 à 3 jours. › Si persistance de symptômes ou aggravation de la situation clinique après 7-14 jours²⁸ : débuter corticostéroïde à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. |
| Reprendre le nivolumab si les symptômes, ou fonction hépatique, sont de retour à grade ≤ 1 et si la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent. | | |
| Toxicité grave (grade 3 ou grade 4) | Plus de 7 selles que d'habitude, fièvre, iléus et/ou signes péritonéaux. | Si AST/ALT > 5 x LSN OU bilirubine > 3 x LSN OU augmentation ≥ 50% des AST/ALT par rapport aux valeurs de base pendant ≥ 1 semaine chez des patients avec métastase hépatique. |
| | Cesser définitivement le nivolumab 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"> › Consultation en gastro-entérologie. › Hydratation IV. › 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 : <ul style="list-style-type: none"> • Infliximab 5 mg/kg^{12,14,15,18,20}. La dose d'infliximab peut être répétée 2 semaines plus tard. › En présence de contre-indication ou d'échec à l'infliximab, le védolizumab (300 mg) pourrait être considéré²⁵. | <ul style="list-style-type: none"> › Suivre la fonction hépatique aux 1-2 jours En présence d'un grade 4, administrer d'emblée la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour Si pas de réponse après 3 à 5 jours : <ul style="list-style-type: none"> › Optimiser la dose de corticostéroïdes ad 2 mg/kg si pas déjà fait. › Considérer l'ajout de mofétilmycophénolate (500 à 1000 mg BID)^{12,15,18,20,24}. Celui-ci est généralement cessé après le sevrage de corticostéroïdes. › L'infliximab n'est probablement pas le meilleur choix de traitement à cause de son potentiel hépatotoxique^{20,24}, mais pourrait être considéré dans certains cas³². |

CTCAE version 4.0 *Certains auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'anti-diarrhéiques car pourraient masquer une toxicité de plus haut grade¹⁵. **Ces recommandations sont basées sur un consensus d'experts.

3.6. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : dermatite, néphrite, pneumonite

| Grade | Dermatite ^{10,15,20,23,25} | Néphrite ^{10,15,18,20,25} | Pneumonite ^{10,12,20,24,25} |
|-------------------------------------|---|--|---|
| Toxicité modérée (grade 2) | <ul style="list-style-type: none"> › Rash, prurit localisé. › 10-30% de la surface corporelle. | Créatinine : <ul style="list-style-type: none"> › 1,5 - 3 X LSN OU › 1,5 - 3 X valeur de base OU Protéinurie : protéine 2+ | <ul style="list-style-type: none"> › Symptomatique. › Interfère avec les activités instrumentales de la vie domestique. |
| | Arrêt temporaire du nivolumab. Certains proposent de poursuivre si traitement topique efficace. | Arrêt temporaire du nivolumab | |
| | <ul style="list-style-type: none"> › 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. | <ul style="list-style-type: none"> › Consultation en néphrologie. Débuter corticostéroïdes à 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone PO ou équivalent. <ul style="list-style-type: none"> › 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 nivolumab* | <ul style="list-style-type: none"> › Investigation en pneumologie (imagerie, bronchoscopie). › Considérer traitement antibiotique empirique. Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. <ul style="list-style-type: none"> › Si aucune amélioration après 48-72 h, traiter comme un grade 3. |
| | Reprendre le nivolumab 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. Le nivolumab peut être cessé définitivement dans certains cas de pneumonite ou de néphrite**. | | |
| Toxicité grave (grade 3 ou grade 4) | <ul style="list-style-type: none"> › > 30% surface corporelle atteinte. › Stevens-Johnson, nécrose, nécrolyse épidermique toxique ou rash avec ulcération. | Créatinine : <ul style="list-style-type: none"> › 3 x valeur de base OU › > 3 x LSN OU Protéines urinaires : > 3,5 g /24h | <ul style="list-style-type: none"> › Symptômes sévères. › Interfèrent avec les activités de la vie quotidienne. › Besoin en O₂. |
| | Cesser définitivement le nivolumab et débuter un traitement à base de corticostéroïdes à haute dose (1-2 mg/kg/jour prednisone ou équivalent PO ou IV). Dans certains cas, en présence de toxicité rénale ou cutanée de grade 3, l'immunothérapie pourrait être reprise*. | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> › Considérer consultation en dermatologie et biopsie cutanée. › Selon le jugement clinique, nivolumab pourrait être repris après résolution d'un grade 3 ou 4 à un grade ≤ 1^{14,23}. | <ul style="list-style-type: none"> › Consultation en néphrologie. › Considérer biopsie rénale¹⁵. Si pas de réponse après ≥ 3 à 5 jours : <ul style="list-style-type: none"> › considérer immunosuppression additionnelle (ex : mofétilmycophénolate) | <ul style="list-style-type: none"> › Consultation en pneumologie +/- infectiologie. › Débuter traitement antibiotique empirique. On peut donner jusqu'à 2-4 mg/kg prednisone ou équivalent ^{15,24} . Diminuer les doses de corticostéroïdes progressivement sur au moins <u>6 semaines</u> . Si aucune amélioration après 48h, |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | considérer immunosuppression additionnelle (ex : infliximab (5 mg/kg), mofétilmycophénolate (1g IV bid), IGIV ou cyclophosphamide) ^{12,15,20,24,25} |
|--|--|--|--|

CTCAE version 4.0

LSN : Limite supérieure de la normale

IGIV : immunoglobulines intraveineuses

*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'hémodialyse²⁶.

**Recommandations basées sur un consensus d'experts.

3.7. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : endocrinopathies

| Grade | Hypothyroïdie* ^{15,16,20,25} (voir annexe 1) | Hyperthyroïdie ^{15,16,20,24,25} (voir annexe 1) | Hypophysite, insuffisance surrénalienne ^{10,14,16,20,23,24,25} |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Toxicité modérée (grade 2) | Poursuivre le nivolumab | | Considérer interrompre le nivolumab |
| | <ul style="list-style-type: none"> › Débuter un traitement de lévothyroxine (voir annexe 1). Ne pas débuter de corticostéroïdes. | <ul style="list-style-type: none"> › Consultation en endocrinologie. › Débuter bêta-bloqueur (propranolol, atenolol) et/ou méthimazole selon condition clinique (voir annexe 1). Considérer corticostéroïde si très symptomatique. | <ul style="list-style-type: none"> › Consultation en endocrinologie, imageries. › Instaurer une hormonothérapie substitutive s'il y a lieu (NB. Débuter la cortisone avant la levothyroxine). Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. |
| Toxicité grave (grade 3 ou grade 4) | Interrompre le nivolumab | | Reprendre le nivolumab 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. |
| | Considérer interrompre ou cesser définitivement le nivolumab. Consultation en endocrinologie. Considérer débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour* de prednisone ou équivalent. | Interrompre ou cesser définitivement le nivolumab. Consultation en endocrinologie. Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour* de prednisone ou équivalent. | Interrompre ou cesser définitivement le nivolumab. 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^{15,16,20}. Elles peuvent différer légèrement des recommandations retrouvées dans la monographie^{3,10}.

3.8. Prise en charge de la toxicité à médiation immunitaire : toxicités musculosquelettiques^{12,18,25,27,28}

| Grade | Arthrite inflammatoire | Arthralgie/Myalgie | Myosite |
|--|--|--|--|
| Toxicité légère (grade 1) | Douleur légère avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire | Douleur et raideur légères | Faiblesse légère avec ou sans douleur |
| | Poursuivre le nivolumab | | |
| | › Analgésie (acétaminophène et/ou AINS) | › Analgésie (acétaminophène et/ou AINS) | › Analgésie (acétaminophène ou AINS) Si CK > LSN considérer corticostéroïdes et traiter comme un grade 2 |
| Toxicité modérée (grade 2) | Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire, limitant les activités de la vie domestique | Douleur et raideur modérées interférant avec les activités de la vie domestique | Faiblesse modérée avec ou sans douleur interférant avec les activités de la vie domestique |
| | Arrêt temporaire du nivolumab | | |
| | › Titrer analgésie (considérer AINS si pas déjà débuté) › Si contrôle inadéquat : Débuter prednisone 10 à 20mg/jour ou équivalent pour 4-6 semaines. Si pas d'amélioration après 4-6 semaines traiter comme un grade 3-4 › Considérer injection intra-articulaire de corticostéroïdes pour grosses articulations Consultation en rhumatologie | › Titrer analgésie (considérer AINS si pas déjà débuté) › Si contrôle inadéquat : Débuter prednisone 10 à 20 mg/jour ou équivalent pour 3-4 semaines. Si aucune amélioration après 4 semaines traiter comme un grade 3-4 Considérer consultation en rhumatologie | › Débuter un AINS › Si CK > 3 x LSN : Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent Consultation en rhumatologie ou neurologie |
| | Reprendre* le nivolumab après contrôle des symptômes (et si CK normales en cas de myosite) et lorsque la dose de prednisone est inférieure ou égale à 10 mg par jour ou équivalent. | | |
| | Toxicité grave (grade 3 ou grade 4) | Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou enflure articulaire interférant avec les activités de la vie quotidienne. Dommages articulaires irréversibles. | Raideur et douleur sévères interférant avec les activités de la vie quotidienne |
| Interrompre temporairement le nivolumab. Cesser définitivement en cas de myosite avec atteinte cardiaque | | | |
| Consultation en | | Consultation en rhumatologie | Consultation en rhumatologie ou |

| | | | |
|---|--|---|---|
| | <p>rhumatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> › Débuter corticostéroïdes 0,5-1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent pour 4 semaines ou ad retour grade 1. Si pas d'amélioration après 4 semaines : Considérer ARMM | <ul style="list-style-type: none"> › Débuter prednisone à 20 mg/jour ou équivalent. Si aucune amélioration considérer ajout de méthotrexate. | <p>neurologie</p> <ul style="list-style-type: none"> › Débuter corticostéroïdes à 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Considérer traitement IV ou doses plus élevées si atteinte sévère de la mobilité, atteinte cardiaque, respiratoire ou dysphagie › Considérer plasmaphérèse ou IGIV <p>Si pas d'amélioration après 4 à 6 semaines : considérer immunosuppression additionnelle (ex : azathioprine, mofétilmycophénolate)</p> |
| Reprendre le nivolumab selon avis du rhumatologue (ou du neurologue) | | | |

ARMM : agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie ; CK : créatine kinase ; LSN : limite supérieure de la normale

IGIV : immunoglobulines intraveineuses

*En présence de myosite de grade 2 objectivée (élévation des transaminases, imagerie par résonance magnétique ou électromyogramme anormaux, biopsie anormale) il est souvent nécessaire de cesser le traitement définitivement.

4. Monitoring

4.1. Effets indésirables

Des effets indésirables **hématologiques** peuvent survenir, mais aucun ajustement posologique n'est recommandé³.

Les effets indésirables à **médiation immunitaire** sont caractéristiques de l'immunothérapie. Ceux de grade 3 ou 4 ne sont pas fréquents et la plupart sont réversibles après l'interruption du nivolumab et l'initiation d'un traitement à base de corticostéroïdes. Il est important de se rappeler que ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment en cours de traitement et peuvent toucher n'importe quel système¹⁴. Les patients atteints d'une maladie auto-immune sous nivolumab devraient être suivis pour des exacerbations de leur maladie²³.

Des cas **d'entérocolite à médiation immunitaire** ont été rapportés³. Le délai médian avant l'apparition d'une colite était de 1,8 mois et la durée médiane de 2,1 semaines³. Il importe d'exclure les autres étiologies possibles (p.ex. : infectieuse)²⁰. Le traitement habituel est l'interruption temporaire du nivolumab et l'administration de corticostéroïdes. Dans les cas réfractaires, l'infliximab peut être utilisé (dose de 5mg/kg qui peut être répétée 2 semaines plus tard). Dans certains cas, en présence de contre-indication ou en absence de réponse à l'infliximab le védolizumab à raison de 300 mg pourrait être tenté^{25,29,30}. Il est important d'identifier précocement les signes et symptômes d'une colite : diarrhée, douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles, avec ou sans fièvre. Les diarrhées légères de grade 1 peuvent être traitées avec un agent anti-diarrhéique ainsi qu'une hydratation adéquate²⁰. En cas de persistance de diarrhée de grade ≥ 2 , une colonoscopie devrait être envisagée pour déterminer s'il s'agit d'une colite^{12,14,15,18,20,24}.

La **pneumonite** est rapportée avec le nivolumab. Le délai médian d'apparition est de 3,6 mois et la durée médiane est de 5,3 semaines³. 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^{3,15,18,20,24}.

La **toxicité cutanée** est fréquente et apparaît en médiane 4 à 8 semaines après le début du traitement³. Les présentations sont variées : rash, prurit, vitiligo, dermatite, érythème, urticaire et apparaissent plus souvent chez les patients traités pour un mélanome comparativement aux autres types de cancer. Les toxicités cutanées sévères sont très rares^{18,20}. La dermatite inflammatoire apparaît généralement très tôt en début de traitement, souvent après 1 ou 2 cycles²⁵. Des cas de **nécrolyse épidermique toxique (NET)** et de **syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** ont également été rapportés. Certaines de ces manifestations ont été fatales. Si de telles réactions apparaissent, le nivolumab devrait être cessé définitivement³.

Les réactions d'**hypophysite** sont rares avec le nivolumab et on rapporte principalement des cas d'hypophysite antérieure³. On peut rencontrer des variations de TSH, T3 et T4, ACTH, FSH, LH, cortisol et hyponatrémie. Les symptômes sont habituellement non spécifiques: fatigue légère, arthralgie, changement de comportement et perte de libido dus à des changements hormonaux. Les symptômes sévères peuvent inclure des céphalées et des changements de vision liés à l'œdème de la glande hypophysaire, et des étourdissements et des nausées liés à une crise adrénérurgique^{12,17,18,20}.

L'**hypothyroïdie** est l'une des réactions à médiation auto-immune les plus rapportées avec le nivolumab³. Les réactions légères à modérées sont les plus fréquentes. On rapporte les symptômes habituels de l'hypothyroïdie : céphalée, fatigue, gain ou perte de poids, changement dans l'humeur, perte des cheveux, constipation, etc. Un supplément de lévothyroxine doit être entrepris. On peut généralement poursuivre le traitement avec le nivolumab et les corticostéroïdes ne sont habituellement pas requis^{16,18,20}. L'**hyperthyroïdie** est plus rarement rapportée que l'hypothyroïdie³. Elle peut être souvent transitoire (thyroïdite) et se présenter avant l'hypothyroïdie. Une consultation en endocrinologie est recommandée. Un traitement à base de méthimazole peut être entrepris, avec l'ajout de bêta-bloqueur et/ou de corticostéroïdes si indiqué^{18,20} ([Voir annexe 1](#)).

La **néphrite** auto-immune est rarement rapportée avec le nivolumab³. Le délai médian d'apparition serait d'environ 90 jours²⁵. Elle se présente habituellement sous forme d'insuffisance rénale aiguë et peut évoluer vers l'oligurie, l'anurie et les déséquilibres électrolytiques^{12,15,18,20}.

L'**hépatite auto-immune** est souvent asymptomatique, de grade léger à modéré et est détectée par les dosages sanguins des AST/ALT et GGT (la bilirubine est rarement élevée²⁰). Il est recommandé d'exclure d'autres causes de toxicité hépatique (hépatite B ou C, alcool, médicaments). Le temps médian d'apparition était de 1,9 mois³.

De rares cas de **pancréatite** ont aussi été rapportés (< 1%)³. 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 haute (grade 3-4) dose devraient être utilisés en présence d'un diagnostic de pancréatite^{12,18}.

De rares cas d'**uvéïte** (1%) ont été rapportés³. 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 oraux¹².

De rares cas d'**encéphalite** à médiation immunitaire ont été rapportés (< 1%)³. Il est recommandé d'interrompre le traitement avec le nivolumab en cas de symptômes neurologiques modérés à graves d'apparition récente et d'éliminer toute autre cause de trouble neurologique (ex. infectieuse). Un corticostéroïde (1-2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) doit être débuté rapidement si les autres causes sont exclues^{3,18}.

Les **arthralgies** ont aussi été rapportées lors du traitement. Un traitement avec des analgésiques ou des AINS peut être débuté¹⁸. Des corticostéroïdes (prednisone 20 mg/jour) peuvent être ajoutés si le grade est \geq à 2.

Des cas de **myocardite**, parfois fatale, ont été rapportés avec le nivolumab^{3,33}. Dans certains cas, la myocardite était asymptomatique. Les patients doivent rapporter tous signes ou symptômes cardiaques ou cardiopulmonaires (p.ex. : douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers, palpitations, dyspnée). En cas de suspicion de myocardite, il convient de faire une consultation en cardiologie et d'effectuer un bilan diagnostique comprenant entre autres un électrocardiogramme, un dosage de la troponine ainsi qu'un échocardiogramme. Dans les cas de grade 2, le traitement est interrompu et les corticostéroïdes sont débutés (prednisone ou méthylprednisolone à 1-2 mg/kg/jr)³. La décision de reprendre le traitement se fera selon le jugement clinique, tandis que pour un grade 3-4, le traitement sera définitivement cessé³.

Réactions non-immunitaires fréquentes³:

- › La fatigue et la diminution de l'appétit font parties des effets indésirables les plus fréquents.
- › Les réactions à la perfusion sont possibles, mais rares (1,6% à 5,3%) ([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 consulter²².

Tableau des principaux effets indésirables de l'étude de Motzer¹

| Effet indésirable (n=406) | Tous grades (%) | Grade 3 ou 4 (%) |
|---------------------------|-----------------|------------------|
| Fatigue | 33 | 2 |
| Nausées | 14 | <1 |
| Prurit | 14 | 0 |
| Diarrhées | 12 | 1 |
| Diminution de l'appétit | 12 | <1 |
| Rash | 10 | <1 |

4.2. Interactions cliniquement significatives³

Le nivolumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450.

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

4.3. Suivi de laboratoire^{3,15,17,20}

| | Labos pour ajustements des doses |
|--|---|
| Bilan de BASE | FSC, créatinine, AST/ALT, bilirubine, TSH, glycémie. Certains auteurs recommandent beaucoup plus de tests à la base ¹⁷ . |
| Avant chaque traitement (maximum 48 heures avant) | FSC, créatinine, AST/ALT, bilirubine, TSH, glycémie. |
| Si cliniquement indiqué | GGT, ACTH, cortisol sérique du matin, T ₃ et T ₄ , FSH, LH, testostérone, protéines urinaires, CK, lipase, sérologies hépatites A, B et C, suivi cardiaque. |

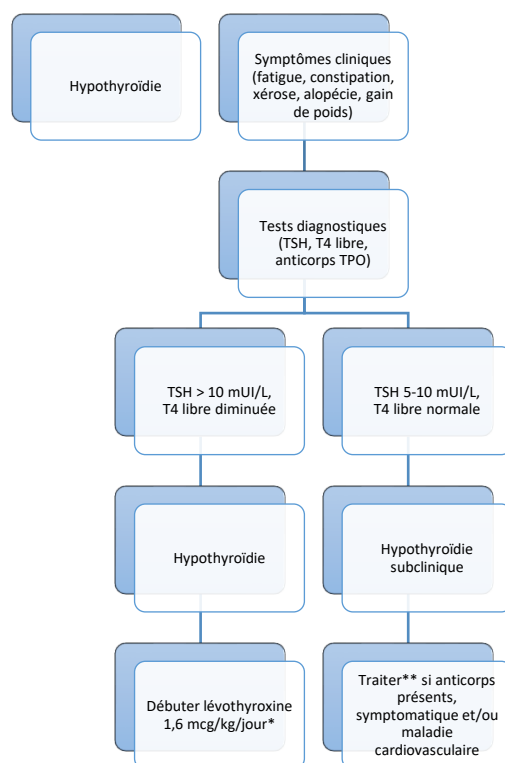
5. Références

1. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et coll. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2015 ;373(19) :1803-13.
2. Protocole de : Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et coll. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2015 ;373(19) :1803-13.
3. Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de nivolumab (Opdivo). Montréal, Québec. Mars 2020.
4. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 2018;168(2):121-130.
5. Communiqué de la Food and Drug Administration (FDA) sur l'acceptation de la dose fixe de 240 mg pour certaines indications: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm> consulté en ligne le 20 juin 2017
6. Waterhouse D, Horn L, Reynolds C, Spigel D, Chandler J, Mekhail T et coll. P2.33: Safety profile of nivolumab administered as 30-minute (min) infusion : analysis of data from checkmate 153: Track: Immunotherapy. *J Thor Oncol* 2016;11(10S):S236. Affiche présentée au IASLC 7th Latin American Conference on Lung Cancer.
7. 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.
8. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et coll. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2016; pii: mdw443.
9. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F et coll. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol* 2016; 2(2):234-40.
10. BMS Canada. Renseignements sur la réduction des risques destinés aux professionnels de la santé. Guide de prescription sur le nivolumab. 2016.
11. Lexi-Comp Online™, Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. Consulté en ligne le 3 juin 2017.
12. 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.
13. O'Kane GM, Labbé C, Doherty MK, Young K, Albaba H, Leighl NB. Monitoring and management of immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 axis inhibitors in lung cancer. *The Oncologist* 2017;22:70-80.
14. 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.
15. Villadolid J et Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Trans Lung Cancer Res* 2015;4(5):560-575.
16. González-Rodríguez E et Rodríguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *The Oncologist* 2016; 21:804-816.
17. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F et coll. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities : a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

18. Spain L, Diem S et Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016 ;44:51-60.
19. Appendice supplémentaire de : Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et coll. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-330. Disponible à : http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504030/suppl_file/nejmoa1504030_appendix.pdf.
20. 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.
21. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et coll. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020-1031.
22. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 2017; 123(11): 1904-11.
23. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie F, Carbonnel F. Safety profiles of anti-CTLA4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016; 13:473-486.
24. Weber JS, Postow M, Lao C and Schadendorf D. Management of adverse events following treatment with anti-programmed Death-1 Agents. *The Oncologist* 2016; 21:1-11.
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. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR et coll. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International* 2016;90:638-647.
27. Naidoo J, Ceppelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ et coll. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockad. *Oncologist* 2017 ;22(6) :627-630.
28. 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.
29. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Koplajar M, Griph H, Carnerio A et coll. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother* 2017;66 :581-592.
30. Diana P, Mankongpaisarnrung C, Charabaty A: Vedolizumab: A novel approach to the treatment of immune checkpoint inhibitors-induced enterocolitis, World Congress of Gastroenterology ACG2017 Annual Scientific Meeting, Orlando, FL, October 16, 2017.
31. Programme de gestion thérapeutique des médicaments : Nivolumab (Opdivo^{MD}). Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation, septembre 2018. Disponible au : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf
32. Guide de ressources On Cible, version française. Nivolumab : prise en charge : hépatite à médiation immunitaire. Consulté le 15 octobre 2019, disponible à l'adresse: <https://ontargetonco.com/fr>.
33. Santé Canada : InfoVigilance sur les produits de santé, avril 2020. Disponible au : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/april-2020/hpiw-ivps_2020-04-fra.pdf

6. Annexes : Exemples de traitement des troubles thyroïdiens^{adapté de 16,25}

6.1 Hypothyroïdie



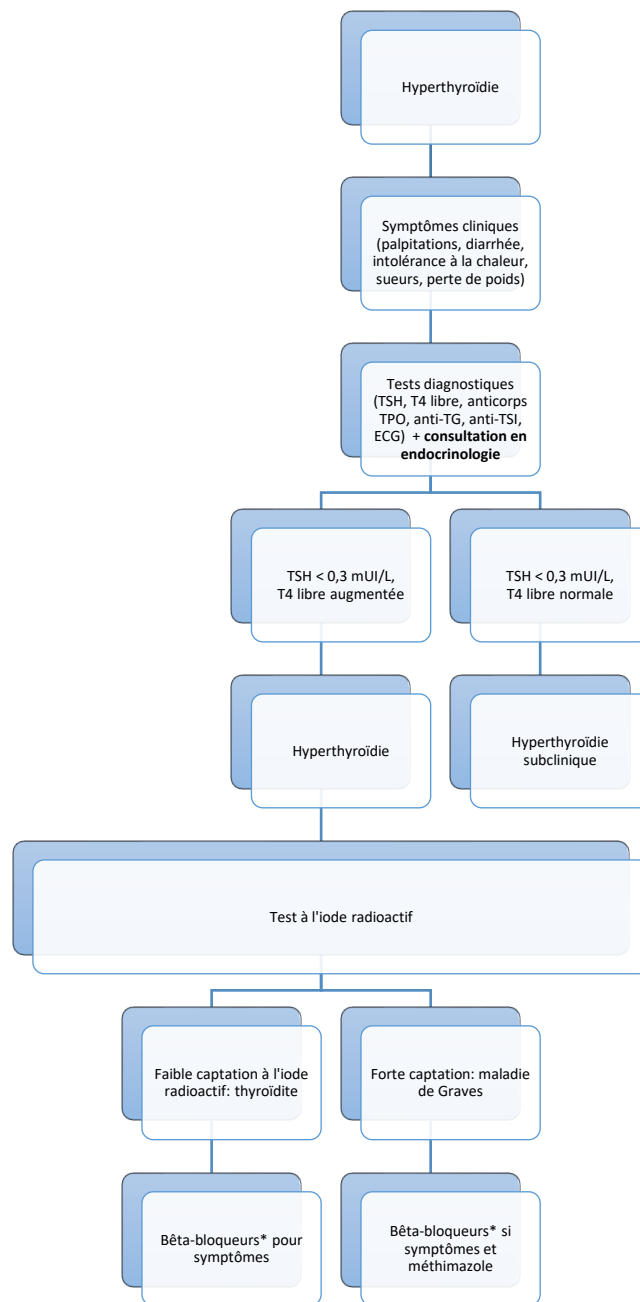
*Dose de départ de lévothyroxine 1,6 mcg/kg par jour.

*Si patients > 50-60 ans ou maladie cardiovasculaire, débuter 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^{adapté de 16,25}



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