

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
ENDOCRINIENS	Variation asymptomatique de la TSH	<p>⇒ Poursuivre NIVOLUMAB</p> <p>⇒ Si TSH &lt; 0,5 x LIN ou TSH &gt; 2 x LSN ou en dehors de normales de laboratoire lors de 2 dosages consécutifs : tester la T4 libre avant chaque perfusion de NIVOLUMAB</p> <p>⇒ Consultation avec un endocrinologue</p>	
	Endocrinopathie symptomatique	<p>⇒ Evaluer les fonctions endocrines</p> <p>⇒ IRM cérébrale</p> <p><b><u>Symptomatique avec des anomalies biologiques ou au scanner :</u></b></p> <p>⇒ Suspendre NIVOLUMAB</p> <p>⇒ 1-2 mg/kg/j de méthylprednisone IV ou équivalent per os</p> <p>⇒ Hormonothérapie de substitution</p> <p><b><u>Absence d'anomalie biologique et IRM cérébrale normale, mais persistance de symptômes :</u></b></p> <p>⇒ Répéter les examens biologiques à 1-3 semaines</p> <p>⇒ IRM à 1 mois</p>	<p><b><u>En cas d'amélioration (avec ou sans substitution hormonale) :</u></b></p> <p>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période 4 semaines minimum</p> <p>⇒ Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</p> <p>⇒ Reprendre NIVOLUMAB</p> <p><b><u>En cas d'insuffisance surrénalienne :</u></b></p> <p>⇒ Poursuite des minéralocorticoïdes</p>
	Suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë (déshydratation majeure, hypotension, état de choc)	<p>⇒ <b><u>Arrêt définitif NIVOLUMAB</u></b></p> <p>⇒ Prise en charge du choc septique</p> <p>⇒ Haute dose de minéralocorticoïdes IV</p> <p>⇒ Réhydratation IV</p> <p>⇒ Consultation avec un endocrinologue</p> <p>⇒ Après la crise aiguë, traiter l'endocrinopathie comme mentionné plus haut</p>	

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
GASTRO- INTESTINAUX	<b><u>Grade 1</u></b>  Diarrhée : <4 selles/j Colite : asymptomatique	⇒Poursuivre NIVOLUMAB  ⇒Traitement symptomatique	⇒Surveillance régulière de l'évolution des symptômes  ⇒ Informer le patient sur l'évaluation de la gravité  <b><u>En cas d'aggravation :</u></b> ⇒Traitement type grade 2 ou grade 3-4
	<b><u>Grade 2</u></b>  Diarrhée : 4-6 selles/j Indication à une réhydratation IV<24h  Colite : douleurs abdominales, présence de sang dans les selles	⇒Suspendre NIVOLUMAB  ⇒Traitement symptomatique	<b><u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 5 jours :</u></b> ⇒Reprendre NIVOLUMAB  <b><u>En cas de persistance &gt; 5-7 jours ou de récurrence :</u></b> ⇒0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisone ou équivalent per os ⇒Si amélioration des symptômes vers un grade 1 en 3 jours : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuer les corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</li> <li>• Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</li> <li>• Reprendre NIVOLUMAB</li> </ul> <b><u>En cas d'aggravation ou de persistance &gt; 3-5 jours sous corticoïdes per os :</u></b> ⇒Traitement type grade 3-4

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
<b>GASTRO- INTESTINAUX</b>	<p><b><u>Grade 3-4</u></b></p> <p><b>Diarrhée (G3) :</b>            &gt; 7 selles/j, incontinence,            indication à une réhydratation IV ≥ 24 h</p> <p><b>Colite (G3) :</b>            douleurs abdominales sévères, indication à une intervention chirurgicale, signes péritonéaux</p> <p><b><u>Grade 4</u></b>            menace vitale, perforation</p>	<p>⇒ <b><u>Arrêt définitif de NIVOLUMAB</u></b></p> <p>⇒ Hospitalisation</p> <p>⇒ 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV</p> <p>⇒ Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</p> <p>⇒ Envisager une rectosigmoïdoscopie</p>	<p><b><u>En cas d'amélioration en moins de 3 jours :</u></b>            ⇒ Poursuite des corticoïdes jusqu'à diminution des symptômes à un grade 1, puis diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</p> <p><b><u>En cas de persistance &gt; 3- 5 jours ou rechute après amélioration :</u></b>            ⇒ Au cours des essais cliniques il était proposé de rajouter un autre traitement immunosuppresseur par infliximab à raison de 5 mg/kg une fois toutes les 2 semaines (sauf contre-indication).            ⇒ Interrompre le traitement par infliximab dès amélioration des symptômes.</p> <p><b><u>NB :</u></b> Infliximab ne doit pas être prescrit en cas de perforation intestinale ou de sepsis (voir le Résumé</p>

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
HEPATIQUES	<p><u>Grade 1</u></p> <p>ASAT ou ALAT &gt; 1 à 3 x LSN</p> <p><u>et/ou</u></p> <p>Bilirubine totale &gt; 1 à 1,5 x LSN</p>	<p>⇒ Poursuivre NIVOLUMAB</p>	<p>⇒ Surveillance régulière de la fonction hépatique</p> <p><b><u>En cas d'aggravation :</u></b></p> <p>⇒ Traitement type grade 2 ou grade 3-4</p>
	<p><u>Grade 2</u></p> <p>ASAT ou ALAT &gt; 3 à 5 x LSN</p> <p><u>et/ou</u></p> <p>bilirubine totale &gt; 1,5 à 3 x LSN</p>	<p>⇒ Suspendre NIVOLUMAB</p> <p>⇒ Rapprocher la surveillance biologique tous les 3 jours</p>	<p><b><u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 5 jours :</u></b></p> <p>⇒ Reprendre une surveillance biologique de routine</p> <p>⇒ Reprendre NIVOLUMAB</p> <p><b><u>En cas de persistance &gt; 5-7 jours ou d'aggravation :</u></b></p> <p>⇒ 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisone ou équivalent per os</p> <p>⇒ Si amélioration des symptômes vers un grade 1 en 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuer les corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</li> <li>• Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</li> </ul> <p>⇒ Reprendre NIVOLUMAB</p>

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
HEPATIQUES	<p><u>Grade 3-4</u></p> <p>ASAT ou ALAT &gt; 5 x LSN</p> <p><u>et/ou</u></p> <p>Bilirubine totale &gt; 3 x LSN</p>	<p>⇒ <u>Arrêt définitif de NIVOLUMAB</u></p> <p>⇒ 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV (si grade 4 : initier la méthylprednisolone IV à 2 mg/kg/j)</p> <p>⇒ Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</p> <p>⇒ Rapprocher la surveillance biologique tous les 1-2 jours</p> <p>⇒ Consultation avec un hépatologue</p>	<p><b><u>En cas d'amélioration à un grade 2 en moins de 3 jours :</u></b></p> <p>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</p> <p><b><u>En cas de persistance &gt; 3- 5 jours ou d'aggravation ou de rechute après amélioration :</u></b></p> <p>⇒ L'ajout d'un agent immunosuppresseur aux corticostéroïdes a été proposé dans les essais cliniques. Dans cette situation, il était proposé l'administration de 500 mg de mycophénolate mofétil par voie orale toutes les 12 heures (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit). Le recours à l'infliximab n'est pas recommandé en raison du risque d'hépatotoxicité associé.</p>

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
PULMONAIRES	<u>Grade 1</u>  Uniquement signes radiographiques de pneumopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Envisager de suspendre NIVOLUMAB</li> <li>⇒ Surveillance des signes cliniques et SaO<sub>2</sub> tous les 2-3 jours</li> <li>⇒ Avis du pneumologue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Radiographie pulmonaire toutes les 3 semaines</li> </ul> <p><b><u>En cas d'aggravation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Traitement type grade 2 ou grade 3-4</li> </ul>
	<u>Grade 2</u>  Nouveaux symptômes légers à modérés de pneumopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Suspendre NIVOLUMAB</li> <li>⇒ 1mg/kg/j de méthylprednisone IV ou équivalent per os</li> <li>⇒ Avis du pneumologue</li> <li>⇒ Surveillance des signes cliniques et SaO<sub>2</sub> tous les jours, si besoin en milieu hospitalier</li> <li>⇒ Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Radiographie pulmonaire tous les 1-3 jours</li> </ul> <p><b><u>En cas d'amélioration à l'état initial en moins de 5 jours :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum, jusqu'au retour des symptômes au stade initial</li> <li>⇒ Reprendre NIVOLUMAB</li> <li>⇒ Envisager une antibiothérapie prophylactique</li> </ul> <p><b><u>En l'absence d'amélioration après 2 semaines ou en cas d'aggravation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Traitement type grade 3-4</li> </ul>

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
<b>PULMONAIRES</b>	<b><u>Grade 3-4</u></b>  Nouveaux symptômes sévères de pneumopathie, apparition et aggravation de l'hypoxie, menace de défaillance respiratoire	<p>⇒ <b><u>Arrêt définitif de NIVOLUMAB</u></b></p> <p>⇒ Hospitalisation</p> <p>⇒ 2-4 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV</p> <p>⇒ Antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</p> <p>⇒ Avis du pneumologue</p> <p>⇒ Envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire</p>	<p><b><u>En cas d'amélioration de l'état initial dans les 48 heures :</u></b></p> <p>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période de 6 semaines minimum</p> <p><b><u>En cas de non amélioration à l'état initial dans les 48 heures, ou d'aggravation :</u></b></p> <p>⇒ Au cours des essais cliniques il était proposé de rajouter un autre traitement immunosuppresseur par infliximab à raison de 5 mg/kg une fois toutes les 2 semaines</p> <p>⇒ Interrompre le traitement par infliximab dès amélioration des symptômes.</p>

## Gestion des effets secondaires du NIVOLUMAB (OPDIVO®) : immunothérapie

Effets secondaires		Conduite à tenir	Suivi
RENAUX à type d'élévation de la créatinine	<b>Grade 1</b>  Créatinine > LSN et plus élevée qu'avant le début du traitement mais ≤ 1,5 x valeur initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Poursuivre NIVOLUMAB</li> <li>⇒ Surveillance hebdomadaire de la créatininémie</li> </ul>	<p><b><u>En cas d'amélioration à l'état initial :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Surveillance régulière de la fonction rénale</li> </ul> <p><b><u>En cas d'aggravation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Traitement type grade 2 ou grade 3-4</li> </ul>
	<b>Grade 2-3</b>  Créatinine > 1,5 x valeur avant traitement mais ≤ 6 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Suspendre NIVOLUMAB</li> <li>⇒ 0.5-1 mg/kg/j de méthylprednisone IV ou équivalent per os</li> <li>⇒ Mesure de la créatininémie tous les 2-3 jours</li> <li>⇒ Envisager une ponction-biopsie rénale</li> </ul>	<p><b><u>En cas d'amélioration à un grade 1 en moins de 7 jours :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</li> <li>⇒ Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</li> <li>⇒ Reprendre une surveillance biologique de routine</li> <li>⇒ Reprendre NIVOLUMAB</li> </ul> <p><b><u>En cas de persistance &gt;7 jours ou d'aggravation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Traitement type grade 4</li> </ul>
	<b>Grade 4</b>  Créatinine > 6 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Arrêt définitif de NIVOLUMAB</b></li> <li>⇒ 1-2 mg/kg/j de méthylprednisolone IV ou équivalent IV</li> <li>⇒ Mesure quotidienne de la créatininémie</li> <li>⇒ Consultation avec un néphrologue</li> </ul>	<p><b><u>En cas d'amélioration à un grade 1 :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Diminution des corticoïdes sur une période de 4 semaines minimum</li> <li>⇒ Envisager une antibiothérapie prophylactique (infections opportunistes)</li> </ul>