



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Enjeux et défis de la pharmacovigilance des immunothérapies en oncologie (Focus sur les Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire)

**1eres Rencontres de Pharmacovigilance du Centre Régional de
Pharmacovigilance Marseille Provence Corse**

12 mars 2019

Dr Frank Rouby

Centre Régional de Pharmacovigilance - Marseille-Provence-Corse
Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance

Biothérapies, thérapies ciblées Biomédicaments immunothérapies.. De quoi faut il parler ?

Biothérapie (1896) : Traitement par ou avec la vie ou le vivant

Eaux thermales puis sérum extraits microbiens, puis homéopathie
gemmothérapie ...

puis médicaments issus des biotechnologies (anti TNF...).

Puis thérapie cellulaire et thérapie génique.



Biothérapies, thérapies ciblées Biomédicaments immunothérapies.. De quoi faut il parler ?

Thérapie ciblée (1990)

Quelle cible ?



Objectif
thérapeutique

Profil patients

Vectorisation par
molécules porteuses

Biothérapies, thérapies ciblées Biomédicaments immunothérapies.. De quoi faut il parler ?

Biomédicaments (2004) : CSP art L 521-1 :

Molécules thérapeutiques **d'origine biologique** dont la production est **obtenue grâce à la biotechnologie, génie génétique, à partir d'organismes vivants** (génétiquement modifiés) **ou de leurs composés cellulaires** (exemple : insuline humaine, hormones de croissance, Anticorps monoclonaux)

Biothérapies, thérapies ciblées Biomédicaments immunothérapies.. De quoi faut il parler ?

Immunothérapie (1910) : Thérapie par l'immunité antimicrobienne, en allergologie enfin :

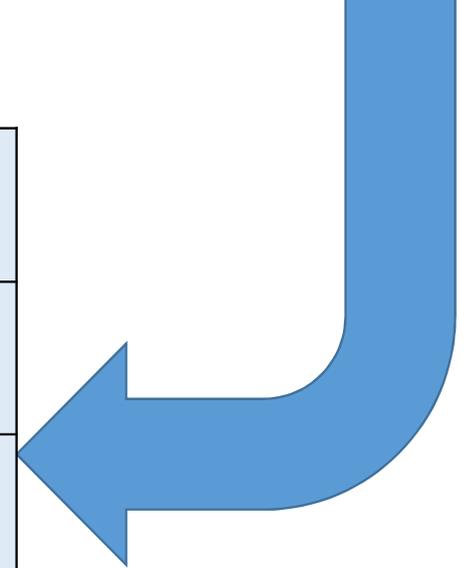
Immunothérapies anticancéreuses

	Active (stimulation ou déclenchement d'une réaction immunitaire)	Passive (Transfert d'Ac)
Non spécifiques	Ex : BCG thérapie	Ex : Cellules LAK
Spécifique	Ex : Vaccins anti-Kc (Sipeleucel-T) Vaccins anti oncogènes (HPV)	Inhibiteur de point de contrôle immunitaire

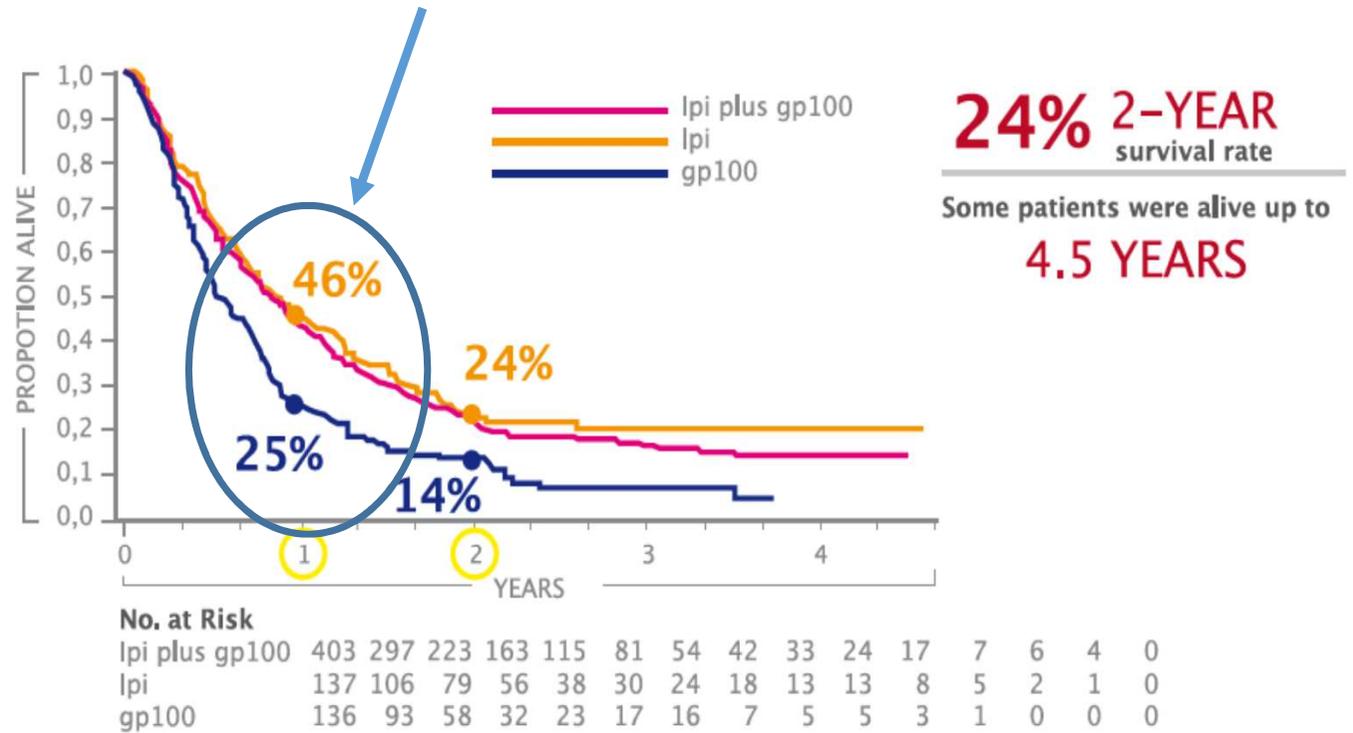
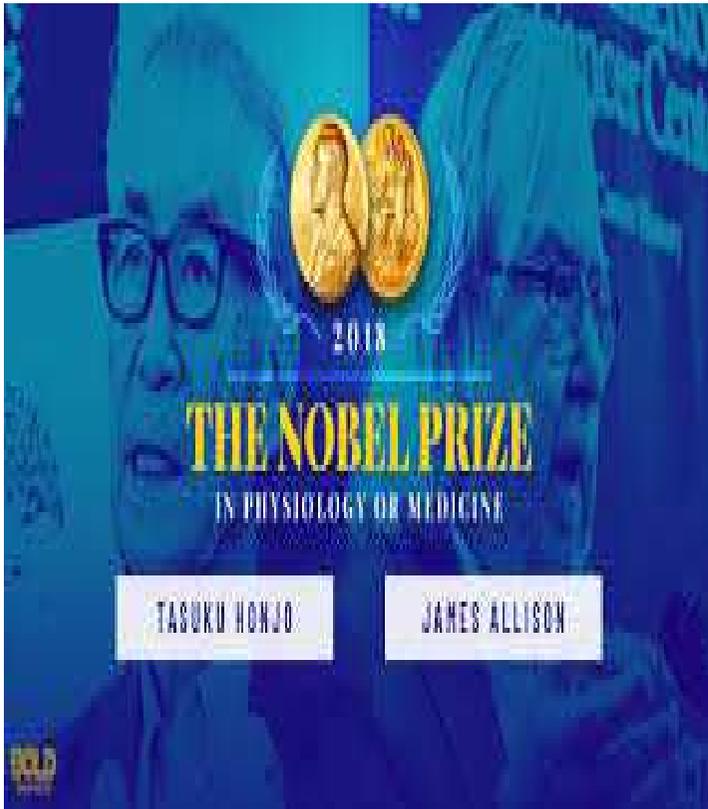
Immunothérapies anticancéreuses

	Active	Passive
Non spécifiques	BCG thérapie	Cellules LAK
Spécifique	Vaccins anti-Kc (Sipeleucel-T) Vaccins anti oncogènes (HPV)	Inhibiteur de point de contrôle immunitaire

Anti CTLA4	Ipilimumab (Yervoy°) Tremelimumab
Anti PD1	Nivolumab (Opdivo°) Pembrolizumab (Keytruda°)
Anti PDL1	Atezolizumab Durvalumab Avelumab



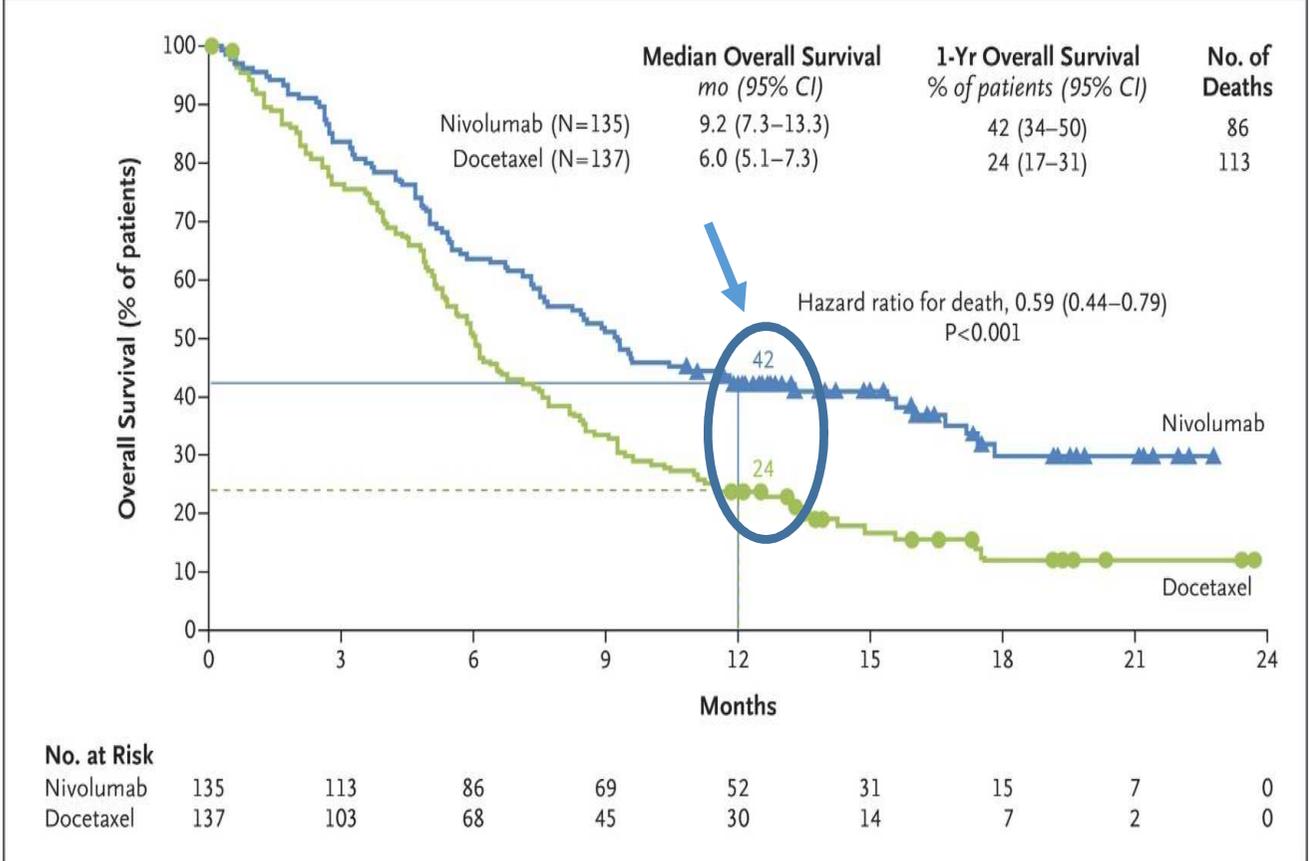
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI)



Ipilimumab, the first immune checkpoint inhibitor to receive approval, showed a significant improvement in survival for patients with malignant melanoma, with the characteristic tail showing a proportion of patients derive long term benefit

Source: Adapted from FS Hodi et al. (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma, *NEJM* 363:711-723. © 2010 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI)



Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer Brahmer et al. NEJM 2015

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI)

Pharmacologie

Cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes T par liaison entre molécules B27 qui se lient au récepteur CD28 présent sur les lymphocytes

2 mécanismes bloquent cette activation

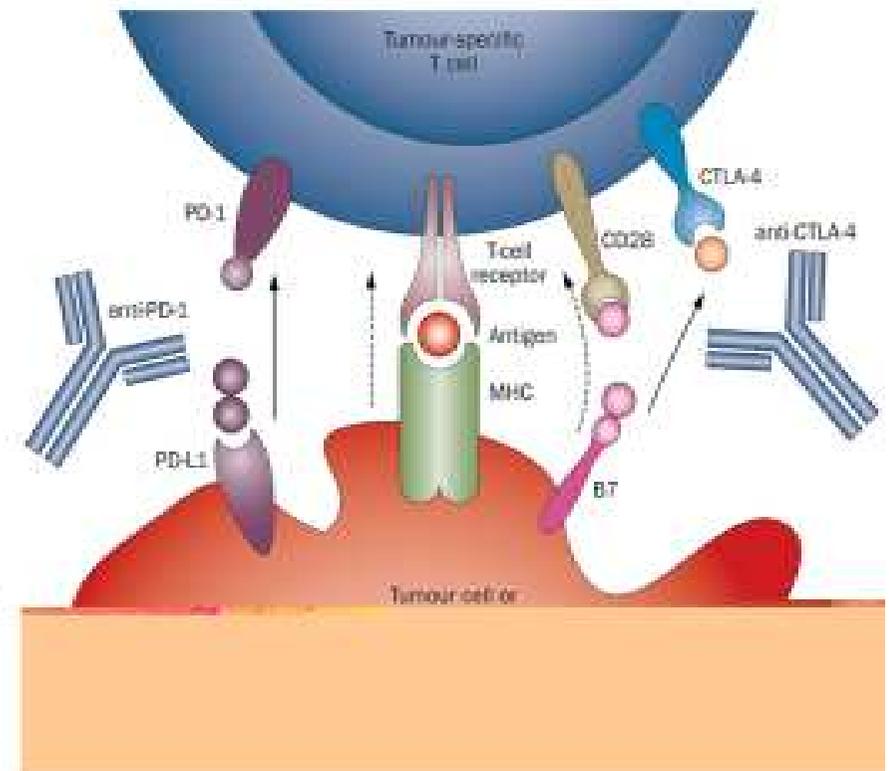
Liaison **CTLA4** présent sur le lymphocyte T avec **B27**

Liaison **PD1** présent sur le lymphocyte T avec **PDL1**

Les **cellules cancéreuses** utilisent ce blocage des lymphocytes T en exprimant **PDL1**

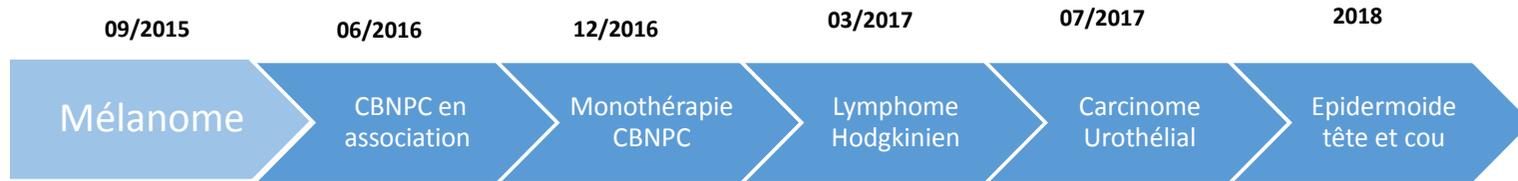
Les **anti PD1** répriment ce blocage et restaurent l'action des lymphocytes T vis-à-vis des cellules cancéreuses

ce qui explique leur mode d'action et le mécanisme des effets indésirables immunologiques



**Extensions rapides des indications et du nbre de patients exposés
Plus de 250 000 personnes au niveau mondial depuis la commercialisation**

Pembrolizumab



En France environ **5000** Personnes exposées de 2015 à 2017

Nivolumab

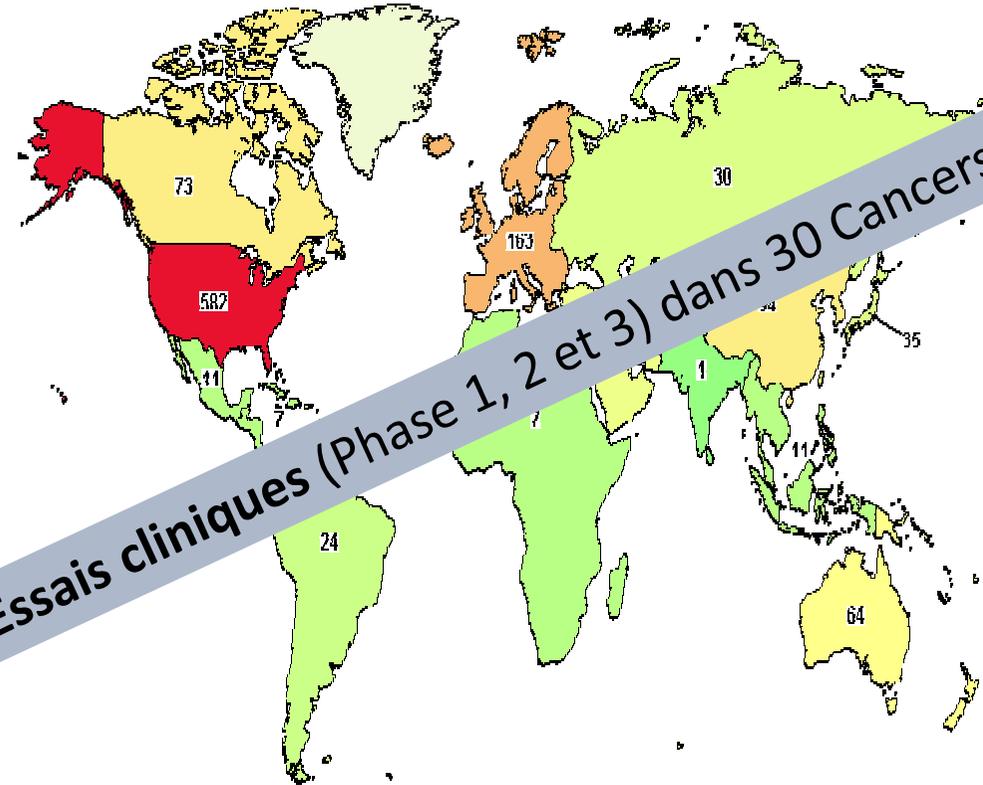
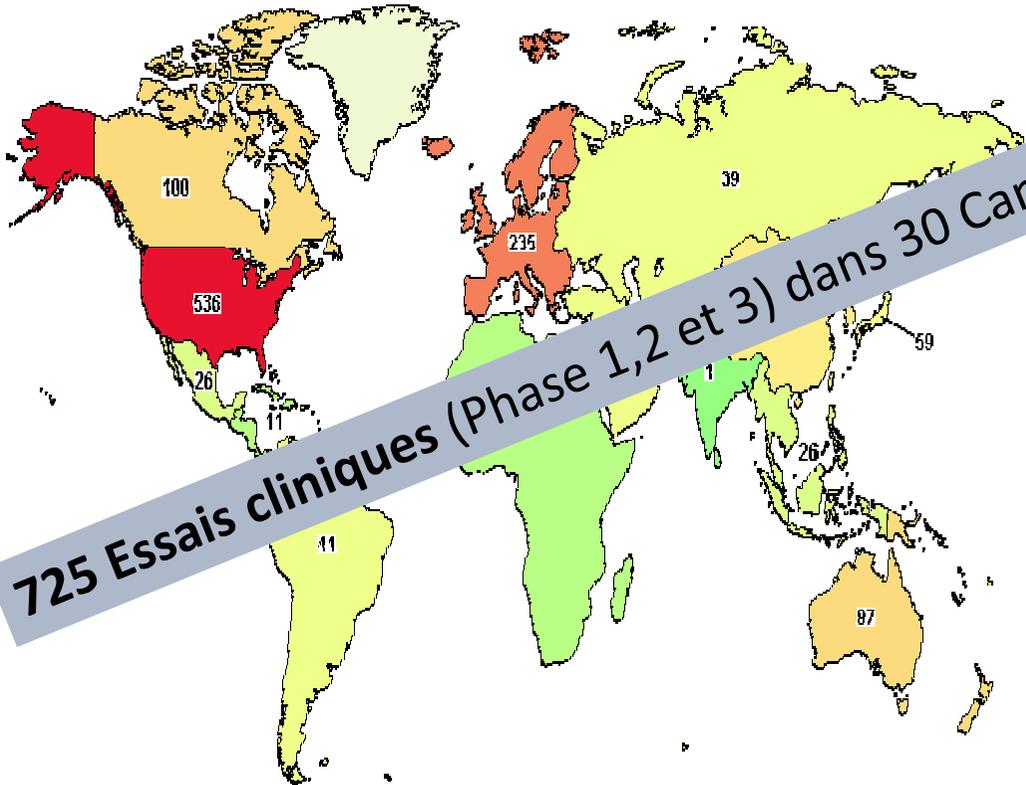


En France environ **20 000** Personnes exposées de 2015 à 2017 et environ **17 000** en 2018

Essais cliniques en cours

NIVOLUMAB

PEMBROLIZUMAB



Sur un total 26501 Essais cliniques référencés

From clinical trial.gov consulté le 15/01/2019

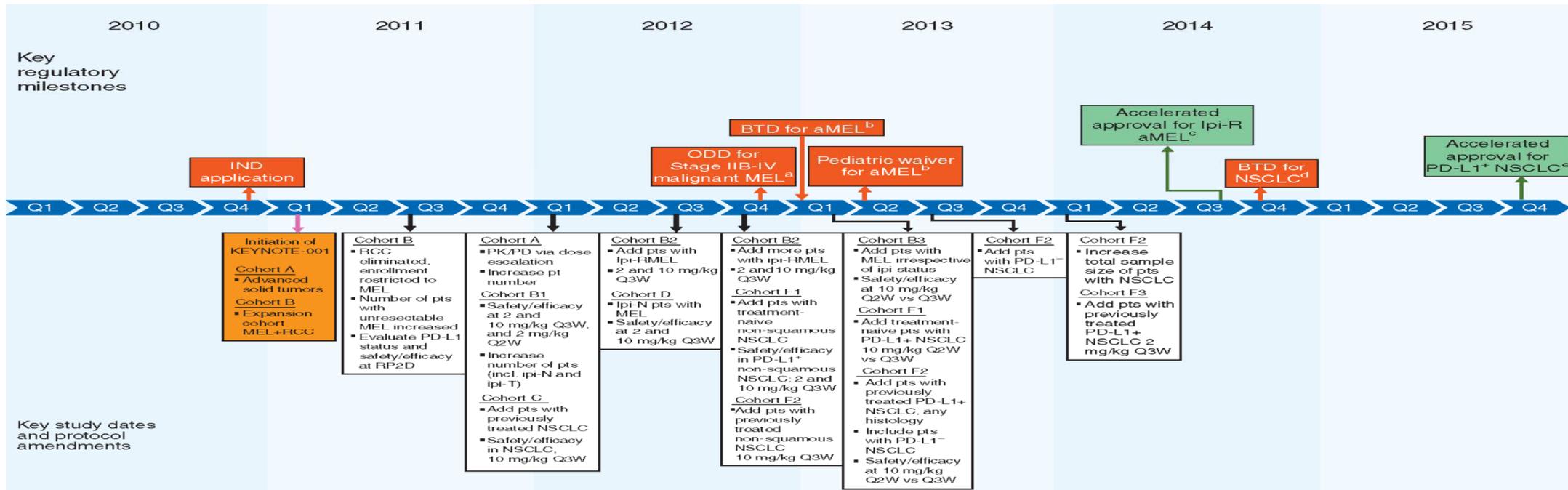
Les limites des essais cliniques

Pembrolizumab = Keynote 001

Début des essais cliniques de **Phase 1 en janvier 2011**

Première autorisation par la FDA de fast track

Première AMM dans le mélanome métastatique non résecable en 2014



Décalage Essais cliniques vraie vie : 1 Taille des populations

Taille des populations essais cliniques pivots nivolumab dans le mélanome et le cancer du poumon

eTable 2. Characteristics of Pivotal Trials for Each Cancer Type and Subtype

Cancer Type [Subtype]	Pivotal Trial*	Publication Date	Study Design	Primary Outcome	Treatment Group Size, n	Treatment Group Outcome	Comparison Group Outcome
Nivolumab							
Melanoma	Checkmate-037	03-18-2015	Randomized, Open-Label, Phase 3	ORR, 6-month	120	31.7%	10.6%
NSCLC [Squamous]	Checkmate-063	02-19-2015	Single-Arm, Phase 2	ORR, 1-year	117	14.5%	-
	Checkmate-017	05-31-2015	Randomized, Open-Label, Phase 3	OS, 1-year	135	9.2 months	6.0 months
NSCLC [Non-squamous]	Checkmate-057	09-27-2015	Randomized, Open-Label, Phase 3	OS, 1-year	292	12.2 months	9.4 months
RCC	Checkmate-025	09-25-2015	Randomized, Open-Label, Phase 3	OS, 1-year	410	25.0 months	19.6 months

ORR = overall response rate (%). OS = overall survival (months). Follow-up periods for each measure are rounded to nearest 6-month interval.
 *Primary source(s) of efficacy for initial FDA approvals for each cancer type according to FDA labels.
 **For subset of n=61 patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$, which supported FDA approval. For the full cohort, 6-month ORR = 19.4%.

Effets indésirables rapportés d'origine immunologique survenus lors des essais cliniques du nivolumab (Cancer du poumon et mélanome)

Grades de sévérité	Incidence Globale (Grade III et IV)		Nature	Cas résolus
	Monothérapie	Association Ipilimumab		
EII cutanés	25,6% (0,9%)	63,4% (7,4%)	Rash prurit SSJ NET	62%
EII gastro-intestinaux	12,6% (1,3%)	45,5% (15,8%)	Diarrhées Colites	89%
EII Endocriniens	8,5% (< 0,1%)	23,7% (1,6%)	Hypo ou hyperthyroïdie Ins. sur. hypophysite diabète	46%
EII Hépatiques	6,4% (1,8%)	27,9% (16,8%)	Augmentation transaminases	75%
EII Respiratoires	3% (0,7%)	7,4% (1,3%)	Pneumopathies inflammatoires ou interstitielles	78%
EII Rénaux	2,7% (0,4%)	4,2% (1,6%)	Néphrite Dysfonction rénale	60%

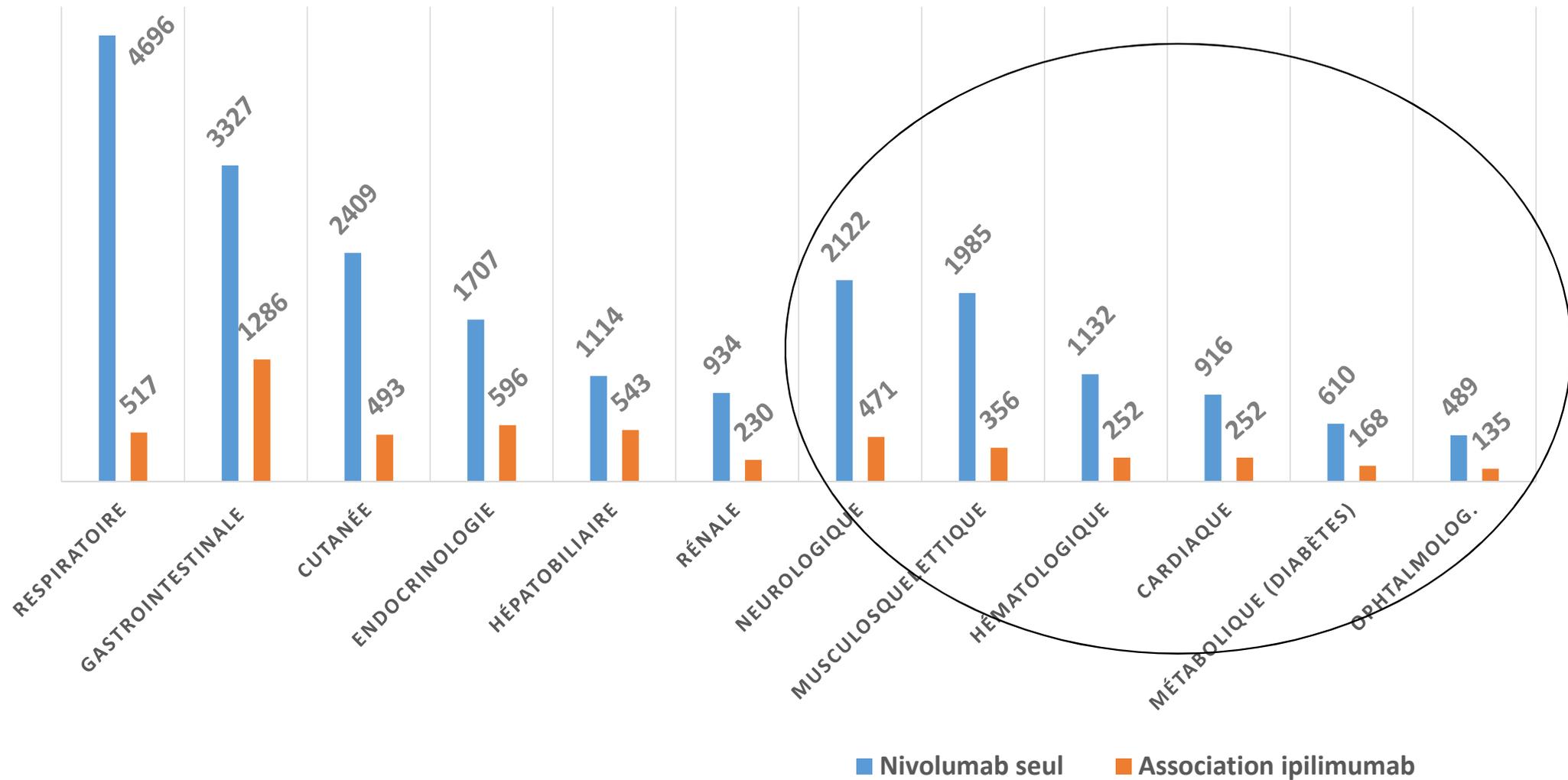
Nombre de patients exposés plus de 250 000 personnes au niveau mondial depuis la commercialisation

Nivolumab



En France environ **20 000** Personnes exposées de 2015 à 2017 et environ **17 000** en 2018

Effets indésirables classés par SOC sous nivolumab au niveau mondial (Banque OMS Vigilyze 2015-2019) N= 28 837



Effets mis en évidence après la commercialisation

Atteintes endocrinienne

- Diabète

Atteintes neurologique

- Encéphalites Guillain Barré

Atteinte cardiovasculaire

- Myocardite

Atteinte musculosqueletiques

- Myosites

Atteintes hématologiques

- Anémies hémolytiques thrombopénies

Atteintes gastroentérologique

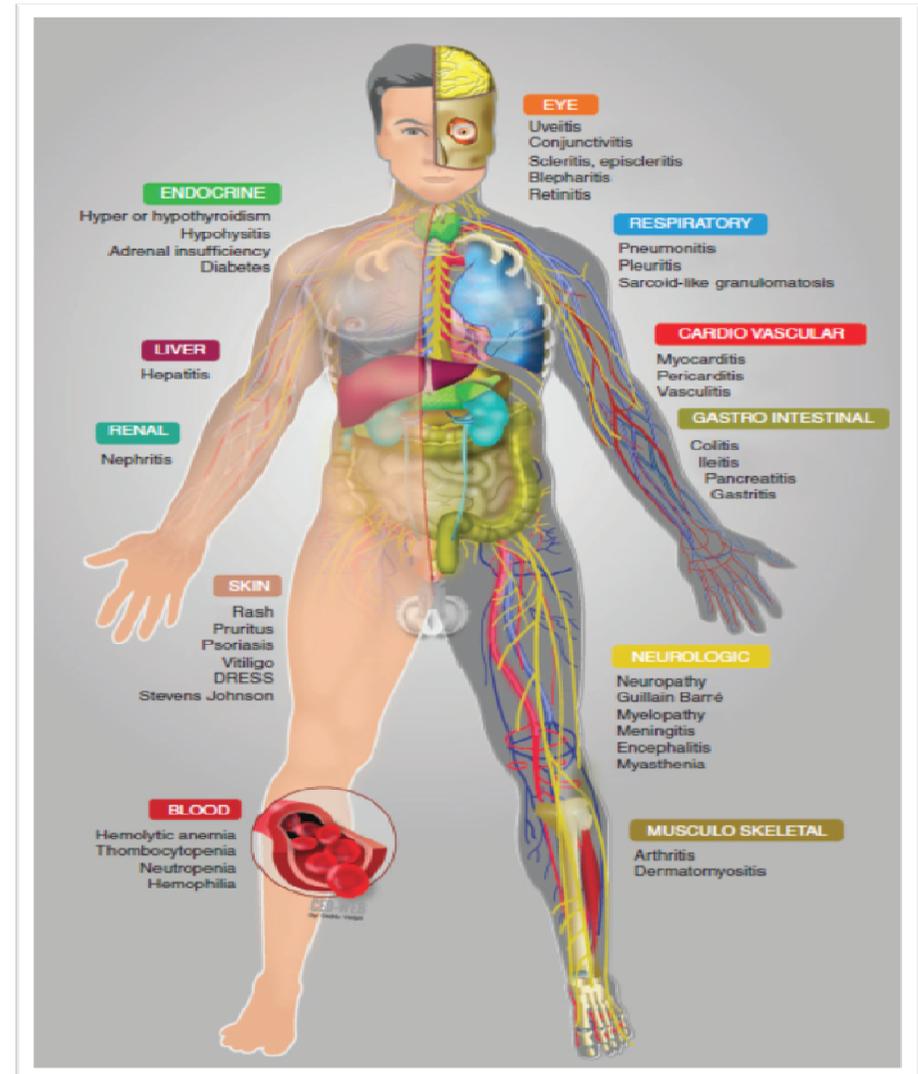
- Pancréatite

Atteintes immunologique

- GVHD
- Sarcoïdose

Atteinte ophtalmologique

- Uvéite ++



Difficulté du diagnostic iatrogène: intérêt de la notification

	Symptoms	Frequently associated diagnosis in oncology	Immune-related adverse events to be suspected
General	Headache	Intracranial hypertension Leptomeningeal metastasis Cerebral hemorrhage Meningitis due to carcinomatous meningitis or opportunistic infection Other drug-related	Febrile headache: dysimmune meningitis Non-febrile headache: dysimmune hypothyroidism Progressive: hypophysitis Acute/subacute: stroke due to vasculitis
	Acute confusion	Metastatic brain evolution, carcinomatous meningitis Sepsis Metabolic: hypercalcemia, dysnatremia Encephalopathy: hypoxic/hypercapnic/liver/uremic Iatrogeny: new drug, pain Urinary globe, fecal impaction Toxic	Febrile confusion: dysimmune meningoencephalitis Afebrile confusion: encephalitis, hypophysitis Acute/subacute: stroke due to vasculitis Hyperosmolar coma linked to dysimmune diabetes
Cardiovascular	Chest pain	Pulmonary embolism	Dysimmune pericarditis
		Pneumonia /pleurisy infectious	Dysimmune myocarditis
		Tumor pleurisy	Dysimmune pleurisy
		Parietal tumor invasion	Dysimmune gastritis
	Hypertension	Corticosteroid	Dysimmune vasculitis
		Erythropoietin treatment	Dysimmune glomerulonephritis
		Anxiety	Dysimmune hyperthyroidism
Arrhythmia	Brainstem infiltration		
	Infections	Dysimmune myocarditis	
	Hypo/hypercalcemia	Dysimmune pericarditis	
	Hypo/hyperkalemia	Dysimmune hyperthyroidism	
	Corticosteroids, digoxin, psychoactive drugs		
	Ischemic cardiopathy		

Incidence des effets indésirables de type musculosquelettiques rapportés au cours des essais pivots des anti-PD1 et anti-PDL1

EI Musculaires	Douleurs lombaires		Douleurs musculosquelettiques		Myalgies	
	Tous	> Grade 3	Tous	> Grade 3	Tous	> Grade 3
Incidence (%)	10.9	0.8	8.1	0.3	7.9	5.6

Pivotal studies in Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs systematic review and meta-analysis Baxi et al. BMJ 2018

Myopathies auto-immunes mises en évidence après l'AMM

Atteintes musculosquelettiques après la commercialisation (1%):

- Se rencontrent dans tous types de cancer, possible association avec myocardites qu'elles peuvent précéder
- Caractéristiques cliniques : Musculature axiale / Atteintes muscles oculaires (forme pseudo myasthénique)
- Formes graves : Myopathies nécrosantes potentiellement fatales
- Formes séronégatives ++ (infiltrations musculaires par lymphocytes CD8+)

Que disent les modèles animaux PD1-/PDL1- ?



Impairment of the PD-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation

De-xiu Bu¹, Margarite Tarrío¹, Elena Maganto-Garcia¹, George Stavrakis¹, Goro Tajima², James Lederer², Petr Jarolim¹, Gordon J Freeman³, Arlene H Sharpe¹, and Andrew H Lichtman¹

The Programmed Death-1 (PD-1) Pathway Regulates Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) Mice

Mohammed Javeed I. Ansari,¹ Alan D. Salama,^{1,3} Tanuja Chitnis,^{2,3} R. Neal Smith,⁴ Hideo Yagita,⁵ Hisaya Akiba,⁵ Tomohide Yamazaki,⁵ Miyuki Azuma,⁶ Hideyuki Iwai,⁶ Samia J. Khoury,² Hugh Auchincloss, Jr.,⁴ and Mohamed H. Sayegh^{1,3}

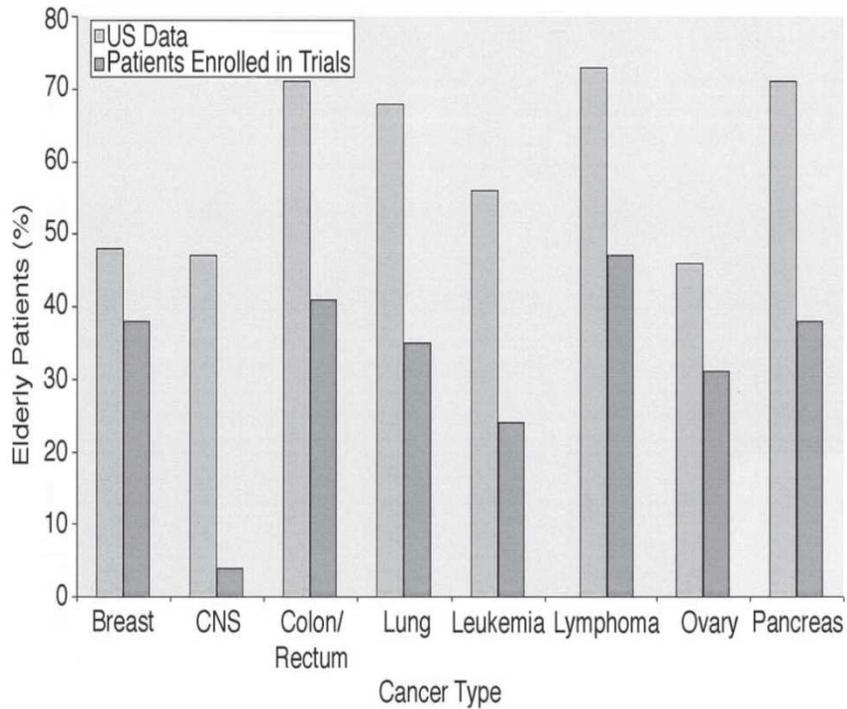
Critical Role of the Programmed Death-1 (PD-1) Pathway in Regulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

Alan D. Salama,^{1,3} Tanuja Chitnis,^{2,3} Jaime Imitola,^{2,3} Hisaya Akiba,⁴ Fumihiko Tushima,⁵ Miyuki Azuma,⁵ Hideo Yagita,⁴ Mohamed H. Sayegh,^{1,3} and Samia J. Khoury²

PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice

Jian Wang¹, Il-mi Okazaki^{1,2}, Taku Yoshida^{1,4}, Shunsuke Chikuma¹, Yu Kato^{1,4}, Fumio Nakaki¹, Hiroshi Hiai³, Tasuku Honjo¹ and Taku Okazaki^{1,2}

Décalage essais cliniques vraie vie : 2 Exclusion sur des critères d'âge



Talarico et al
Enrollment of Elderly Patients in Clinical Trials for Cancer Drug Registration: A 7-Year Experience by the US Food and Drug Administration *J Clin Oncol* 22:4626-4631.

Etudes pivotales nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Durvalumab dans le CPNPC

Table 1 Most commonly excluded groups in land mark trials in immunotherapy and lung cancer

Study	Year	Agents	Age (years)	Median age	ECOG included	Brain metastasis	Autoimmune diseases	Systemic steroids
Brahmer <i>et al.</i>	2015	Nivolumab second line squamous	>18	63	0-1	Treated and stable	No	No
Borghesi <i>et al.</i>	2015	Nivolumab second line nonsquamous	>18	62	0-1	Treated and stable	No	No
Herbst <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	>18	63	0-1	Active brain metastases not allowed	No	No
Reck <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	>18	64	0-1	Stable and treated	No	No
Langer <i>et al.</i>	2016	First line pembrolizumab	>18	62	0-1	Stable and treated	No	No
Gandhi <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab in combination with chemotherapy first line; non-squamous NSCLC	>18	65	0-1	Stable and treated	No	No
Fehrenbacher <i>et al.</i>	2016	Atezolizumab in previously treated NSCLC	>18	62	0-1	Stable and treated	No	No
BIRCH trial	2017	Atezolizumab in advanced NSCLC	>18	64	0-1	No	No	No
Antonia <i>et al.</i>	2018	Durvalumab in stage III NSCLC	>18	64	0-1	No	No	No

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer.

Rashdan et al.
Immunotherapy for non small lung cancer : from clinical trial to real-world practice *Trans. lung cancer research* 2018

Table 2. Comparison of Age Distributions at Receipt of Anti-PD-1 Treatment Among Patients Treated in Pivotal Trials vs In Real-world Cohorts

Group	Pivotal Trials ^a	Real-world Cohorts	P Value
Nivolumab			
Melanoma			
Age, y			
<65	82 (68.3)	110 (38.5)	<.001
65-74	24 (20.0)	71 (24.6)	
≥75	14 (11.7)	105 (36.7)	
Total	120 (100)	286 (100)	NA
Age, median (range), y	68 (25-88)	69 (27-98)	NA
NSCLC ^b			
Age, y			
<65	321 (59.0)	538 (39.4)	<.001
65-74	178 (32.4)	423 (31.0)	
≥75	47 (8.6)	404 (29.6)	
Total	546 (100)	1365 (100)	NA
Age, median (range), y	62 (37-87)	68 (29-94)	NA
RCC			
Age, y			
<65	257 (62.7)	105 (39.3)	<.001
65-74	119 (29.0)	88 (33.0)	
≥75	34 (8.3)	74 (27.7)	
Total	410 (100)	267 (100)	NA
Age, median (range), y	62 (23-88)	67 (40-90)	NA
Pembrolizumab			
Melanoma			
Age, y			
<65	69 (66.3)	69 (29.2)	<.001
65-74	23 (22.8)	45 (25.0)	
≥75	7 (7.9)	66 (35.7)	
Total	99 (100)	180 (100)	NA
Age, median (range), y	57 (19-88)	68 (32-95)	NA
NSCLC ^b			
Age, y			
<65	40 (65.5)	26 (35.1)	<.001
≥65	21 (34.5)	48 (63.9)	
Total	61 (100)	72 (100)	
Age, median (range), y	60 (NA)	70 (38-88)	NA

Abbreviations: NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed death protein 1; RCC, renal cell carcinoma.

^a Additional details regarding pivotal trials are given in eTable 2 in the Supplement.

^b Additional age breakdowns and age ranges beyond 65 years were not available for the subgroup of 61 patients from the study by Garon et al, who were included in the primary analysis of efficacy that supported US Food and Drug Administration approval.

Sujets âgés et IPCI dans la vraie vie



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Geriatric Oncology



Nivolumab in routine practice for older patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer



Renaud Sabatier ^{a,b,*}, Emanuel Nicolas ^{a,b}, Maria Paciencia ^c, Annie-Pierre Jonville-Béra ^d, Anne Madroszyk ^a, Maud Cecile ^a, Cecile Braticevic ^a, Ségolène Duran ^e, Louis Tassy ^a, Franck Rouby ^{f,g}, Joëlle Micallef ^{f,g}, Frédérique Rousseau ^a

^a Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^b Aix-Marseille Univ, CNRS U7258, INSERM U1068, Institut Paoli-Calmettes, CRCM, 13009 Marseille, France

^c Department of Biopathology, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^d Department of Clinical Pharmacology, Regional center of Pharmacovigilance, CHRU, Tours, France

^e Pharmacovigilance unit, Department of Pharmacy, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

^f Department of Clinical Pharmacology, régional center of Pharmacovigilance Marseille - Provence - Corse, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^g Aix-Marseille Univ, Neurosciences Institute, UMR CNRS 7289, Marseille, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 November 2017

Received in revised form 19 January 2018

Accepted 23 February 2018

Available online 9 March 2018

Keywords:

Metastatic non-small cell lung cancer

Nivolumab

Older patients

Safety

Pharmacovigilance

ABSTRACT

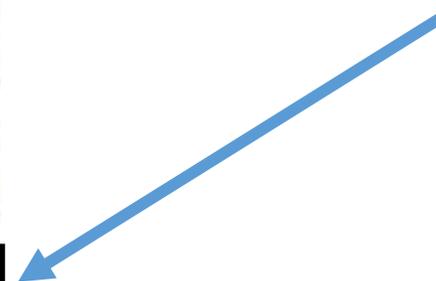
Background: Nivolumab is approved worldwide as second-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite the fact that most of these cancers are being diagnosed in the older patients, few of the patients were included in pivotal trials. We aimed to describe efficacy and safety in a "real-world" older population. **Patients and Methods:** We retrospectively collected data from older patients (≥ 70 years old) with advanced or metastatic NSCLC treated with Nivolumab in our institution. We analyzed safety (CTCAE v4.0 criteria), efficacy (clinical benefit rate, progression-free survival, and overall survival), and correlated these features to geriatric parameters and PD-L1 expression. Along with this cohort, we assessed safety at a national level by retrieving all cases of Nivolumab (prescribed for NSCLC) induced adverse events analyzed by the French pharmacovigilance network during the inclusion period.

Results: From July 2015 to September 2016, 30 patients were enrolled with a median age of 75.2. Clinical benefit rate was 30.6%. Median progression-free survival and overall survival were 3.3 and 7.1 months, respectively. Fifteen patients (50%) presented an immune-related adverse event (irAE) of any grade, including four high grade irAEs. Two hundred and eighty irAEs had been notified to the French pharmacovigilance network including 91 (35.2%) concerning older patients. Frequency and pattern of irAEs were similar for older patients and younger subjects.

Conclusions: Even though frequency and patterns of irAEs are different from pivotal studies, these results don't seem specific to older patients. Further prospective investigations are needed to better characterize and predict the impact of Nivolumab on older patients with NSCLC.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Pas de différence observable sur la fréquence et le type d'effet indésirable Entre sujet jeune et sujet âgé



Décalage essais cliniques vraie vie :

3 Ex des patients avec maladie auto-immune préexistante

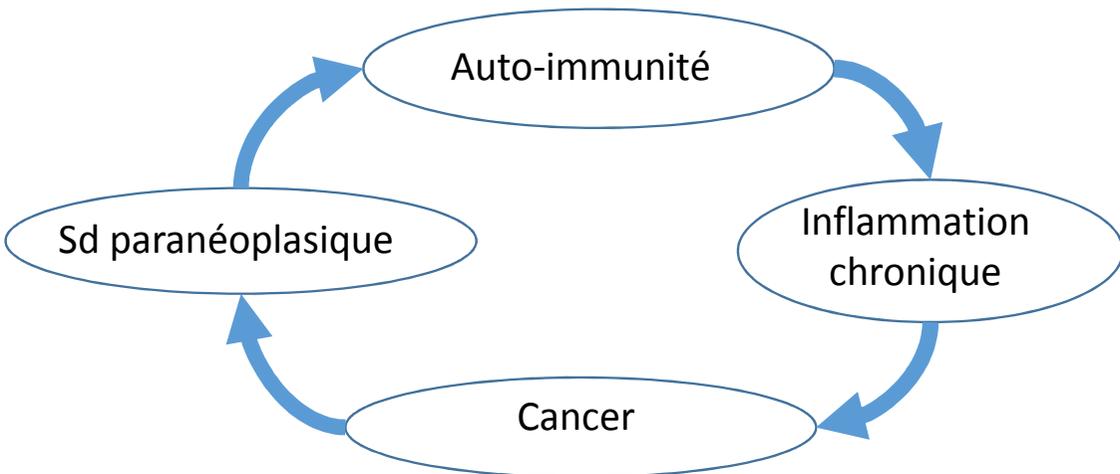
Table 1 Most commonly excluded groups in land mark trials in immunotherapy and lung cancer

Study	Year	Agents	Age (years)	Median age	ECOG included	Brain metastasis	Autoimmune diseases	Systemic steroids
Brahmer <i>et al.</i>	2015	Nivolumab second line squamous	>18	63	0-1	Treated and stable	No	No
Borghesi <i>et al.</i>	2015	Nivolumab second line nonsquamous	>18	62	0-1	Treated and stable	No	No
Herbst <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	>18	63	0-1	Active brain metastases not allowed	No	No
Reck <i>et al.</i>	2016	Pembrolizumab	>18	64	0-1	Stable and treated	No	No
Langer <i>et al.</i>	2016	First line pembrolizumab	>18	62	0-1	Stable and treated	No	No
Gandhi <i>et al.</i>	2018	Pembrolizumab in combination with chemotherapy first line; non-squamous NSCLC	>18	65	0-1	Stable and treated	No	No
Fehrenbacher <i>et al.</i>	2016	Atezolizumab in previously treated NSCLC	>18	62	0-1	Stable and treated	No	No
BIRCH trial	2017	Atezolizumab in advanced NSCLC	>18	64	0-1	No	No	No
Antonia <i>et al.</i>	2018	Durvalumab in stage III NSCLC	>18	64	0-1	No	No	No

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer.

20 à 50 millions d'individus avec maladie auto-immunes aux USA

13% des patients avec cancer du poumon ont une maladie auto-immune préexistante



Cancer	Maladie auto-immune associée
Lymphome NH	Anémie hémo. auto-immune Sd de Guillain Barré Sarcoïdose
Lymphome H	Myasthénie
Myélome	Anémie hémo. auto-immune
CPPC	Sd de Guillain Barré
Mélanome	Vitiligo

Response	No. (%) of Patients		
	With (n = 80) ^a	Without (n = 57)	P Value ^b
Objective response rate ^f	33 (41)	10 (18)	.006
Disease control rate ^g	65 (81)	31 (54)	.001
Development of irAE	48 (60)	18 (32)	.002
Development of irAE >grade 3	6 (8)	3 (5)	.86
Stippenation	22 (40)	10 (18)	.006
Pneumonitis	8 (10)	6 (11)	>.99
Hypothyroidism	6 (8)	0	.07
Hyperthyroidism	1 (1)	0	>.99
Hepatitis	3 (4)	3 (5)	>.99
Myositis or peripheral neuropathy	4 (5)	1 (2)	.62
Treatment discontinued due to irAE	9 (11)	6 (11)	>.99

Patients avec maladie auto-immune préexistante et IPCI dans la vraie vie

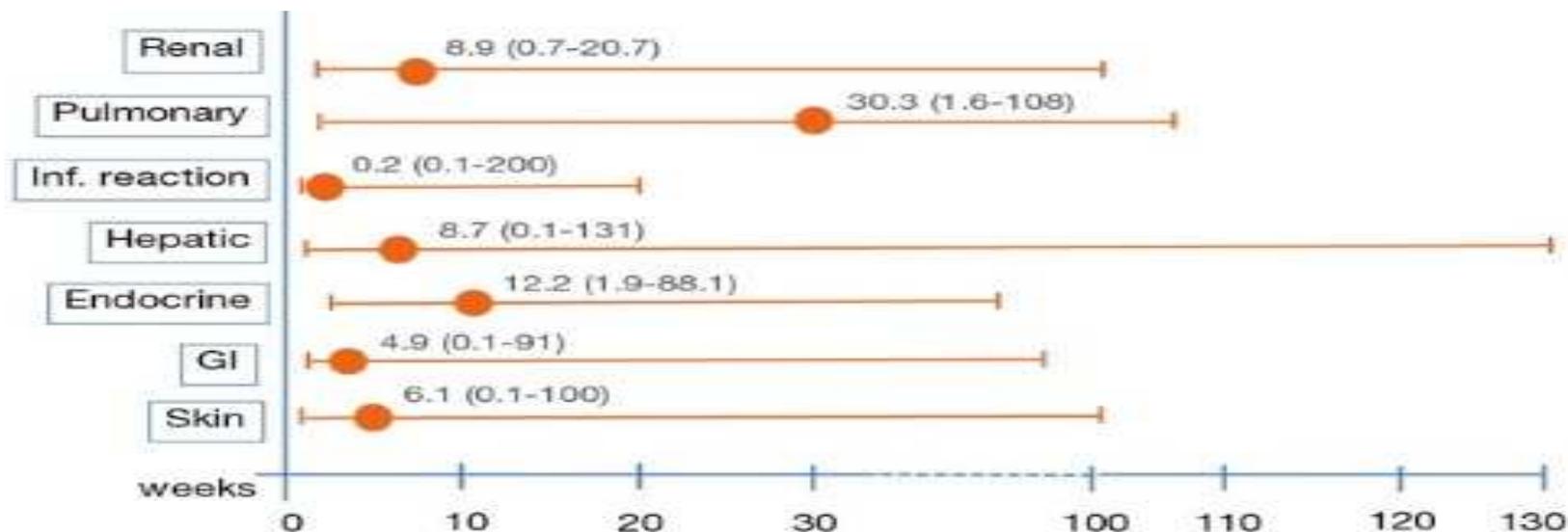
- Deux études rétrospectives retrouvées dans la littérature :
 - **30 patients avec pathologies autoimmunes préexistantes** traités par ipilimumab pour des mélanomes : **8 cas d'exacerbations (27%)** dans les 6 semaines après initiation. 1 cas de décès, 7 poursuites de traitement sous couvert de corticothérapie .

Johnson et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. JAMA Oncol. 2016

- **52 patients avec pathologies autoimmunes préexistantes** traités par pembrolizumab ou nivolumab pour des mélanomes : **20 cas d'exacerbations (38%)**. Les poussées étaient d'intensité modérée avec seulement 4 arrêts de traitement.

Menzies et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann. Oncol. 2017

Décalage essais cliniques vraie vie : 4 Délais de survenue



Safety profil of nivolumab monotherapy : A pooled analysis of patients with advanced melanoma Weber et al. J Clin Oncol 2016

The
Oncologist[®]

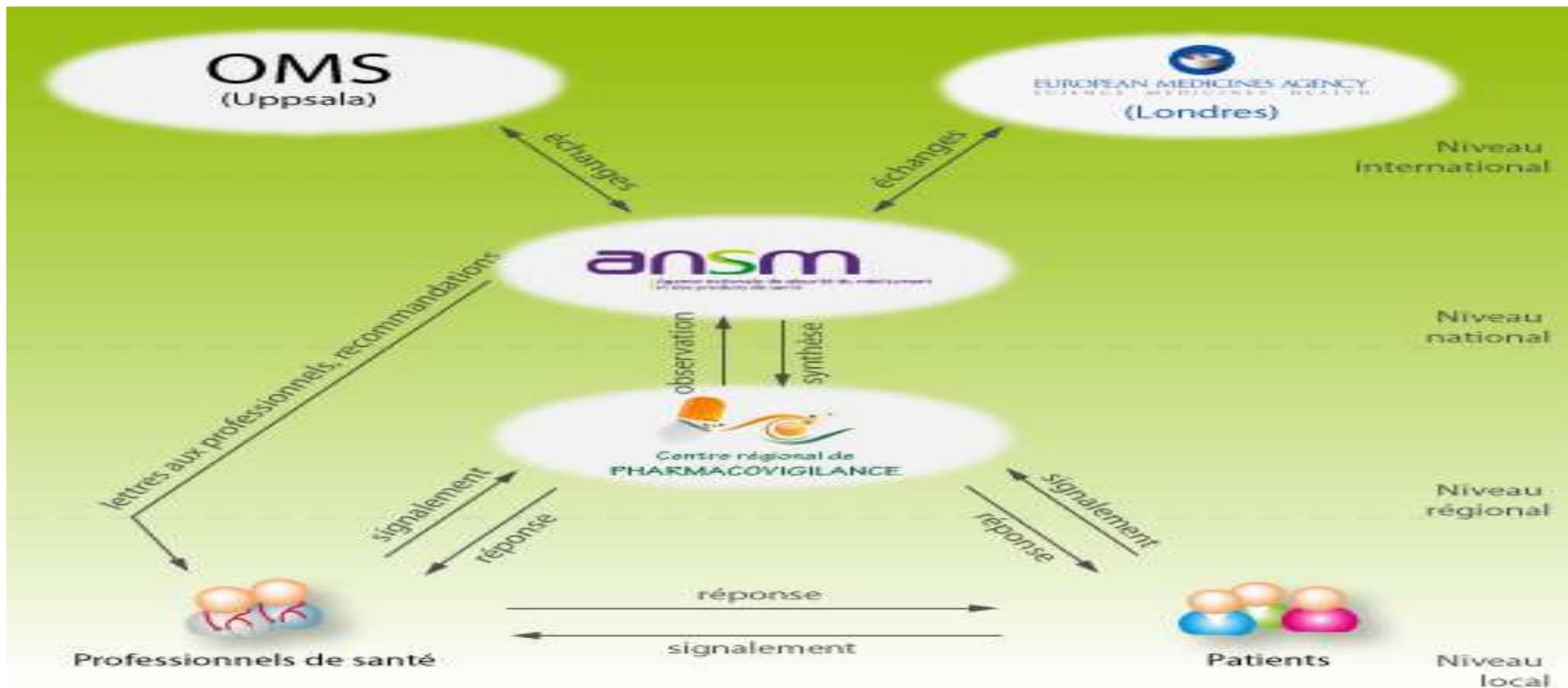
Brief Communications

Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy

SAGUN PARAKH,^{a,b,c} JONATHAN CEBON,^{a,b,c} OLIVER KLEIN^{a,b}

Hépatite auto-immune 8 mois après l'arrêt du nivolumab chez un patient de 77 ans trt pour mélanome

Notification des cas d'effets indésirables aux Centres régionaux de pharmacovigilance à Marseille et en France en 2018 et leur exploitation



Effets indésirables du nivolumab notifiés aux CRPV au niveau national au CRPV Marseille Provence Corse en 2018

SOC	Réseau des CRPV français	CRPV Marseille
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	52	4
Affections gastro-intestinales	47	4
Affections endocriniennes	45	5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	42	6
Affections hépatobiliaires	35	2
Affections cardiaques	24	6
Affections musculosqueletiques et du tissu conjonctif	21	1
Affections du rein et des voies urinaires	20	3
Affections du système nerveux	17	4
Troubles du métabolisme et de la nutrition	19	
Affections hématologiques et du système lymphatique	12	
Affections oculaires	7	1
Affections du système immunitaire	4	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	2	
TOTAL	411	36

19 Cas marquants Nivolumab soumis en Comité technique de pharmacovigilance 2018

Lymphome B à grandes cellules

Lichen génital

Diabète fulminant

Lymphome B neuroméningé

Fasciite à éosinophiles et cholangite

Hypoparathyroïdie

Cholangite

Leucémie aigue lymphoblastique

Syndrome d'activation des macrophages

Resténose d'un stent précoce

Amaurose temporaire

Angiocholite

Purpura thrombopénique + leucopénie et aggravation d'anémie

Myocardite + toxicité pulmonaire

AVC ischémique, épanchement péricardique

Décollement postérieur du vitré

Syndrome d'activation macrophagique associé à une réactivation de l'EBV

Embolie pulmonaire

LEMP

Pharmacovigilance des IPCI Quelle finalité ?

CRPV de Marseille Provence Corse en charge du suivi national de l'ATU du Nivolumab en 2015 puis du suivi national dans le cadre de l'AMM depuis 2016.

Nouveaux effets indésirables auto-immuns étudiés et signalés :

En 2016 : Pneumopathies organisées cryptogéniques, pemphigoides bulleuses, sd de Lyell, atteintes lichénoides, kératites. Sévérité des diabètes et caractéristiques des myocardites.

En 2017 : Sarcoidoses, anémies hémolytiques, Sd coronariens, Tako Tsubo, phénomènes de rappel post radiothérapie, atteintes rétiniennes, lupus.

En 2018 : Angiocholites, LEMP

Pharmacovigilance des IPCI Quelle finalité ?

Etudes et Publications en collaboration CRPV / Cliniciens

Fundamental & Clinical Pharmacology



ORIGINAL
ARTICLE

Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database

Julie Garon-Czmiel^{a,b}, Nadine Petitpain^a, Franck Rouby^c, Marion Sassier^d,
Samy Babaf^e, Melissa Yelehe-Okouma^a, Georges Weryha^b, Marc Klein^b,
Pierre Gillet^{a,f*} 

^aDepartment of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance, University Hospital of Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Nancy 54035, France

^bDepartment of Endocrinology and Medical Gynecology, University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, Vandœuvre-lès-Nancy 54500, France

^cDepartment of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance, University Hospital of Marseille, 270 Boulevard Sainte Marguerite, Marseille 13009, France

^dDepartment of Pharmacology, University Hospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, Caen 14000, France

^eDepartment of Pharmacovigilance, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, University Hospital of Creteil, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CRETEIL CEDEX 94010, France

^fUMR 7365 CNRS-UL, IMoPA, Biopôle de l'Université de Lorraine, Campus Bois-Sainté, 9 Avenue de la Forêt de Haye, BP 20199 Vandœuvre-lès-Nancy 54505, France

Cancer Immunology, Immunotherapy (2018) 67:1197–1208
<https://doi.org/10.1007/s00262-018-2178-0>

ORIGINAL ARTICLE



Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study

Marie-Léa Gauci¹  · Philippe Boudou² · Barouyr Baroudjian¹ · Tiphaine Vidal-Trecan³ · Laetitia Da Meda¹ ·
Isabelle Madelaine-Chambrin⁴ · Nicole Basset-Seguin¹ · Martine Bagot¹ · Cécile Pages¹ · Samia Mourah⁵ ·
Matthieu Resche-Rigon⁶ · Sylvine Pinel⁷ · Marion Sassier⁸ · Franck Rouby⁹ · Pirayeh Eftekhari⁷ · Céleste Lebbé¹ ·
Jean-François Gautier³

Pharmacovigilance des IPCI Quelle finalité ?

Compléter les données issues des essais cliniques permettant de :

Mettre en évidence les effets indésirables rares : Ex rétinites cholangites ou IDM sous IPCI

Mieux caractériser les effets connus : Délais de survenue, populations à risque, mécanismes

Mais aussi

Formes cliniques : Diversité des tableaux cliniques de myocardites sous IPCI

Sévérité : Formes d'emblée acidocétosiques des diabètes immuno induits sous IPCI

Afin de :

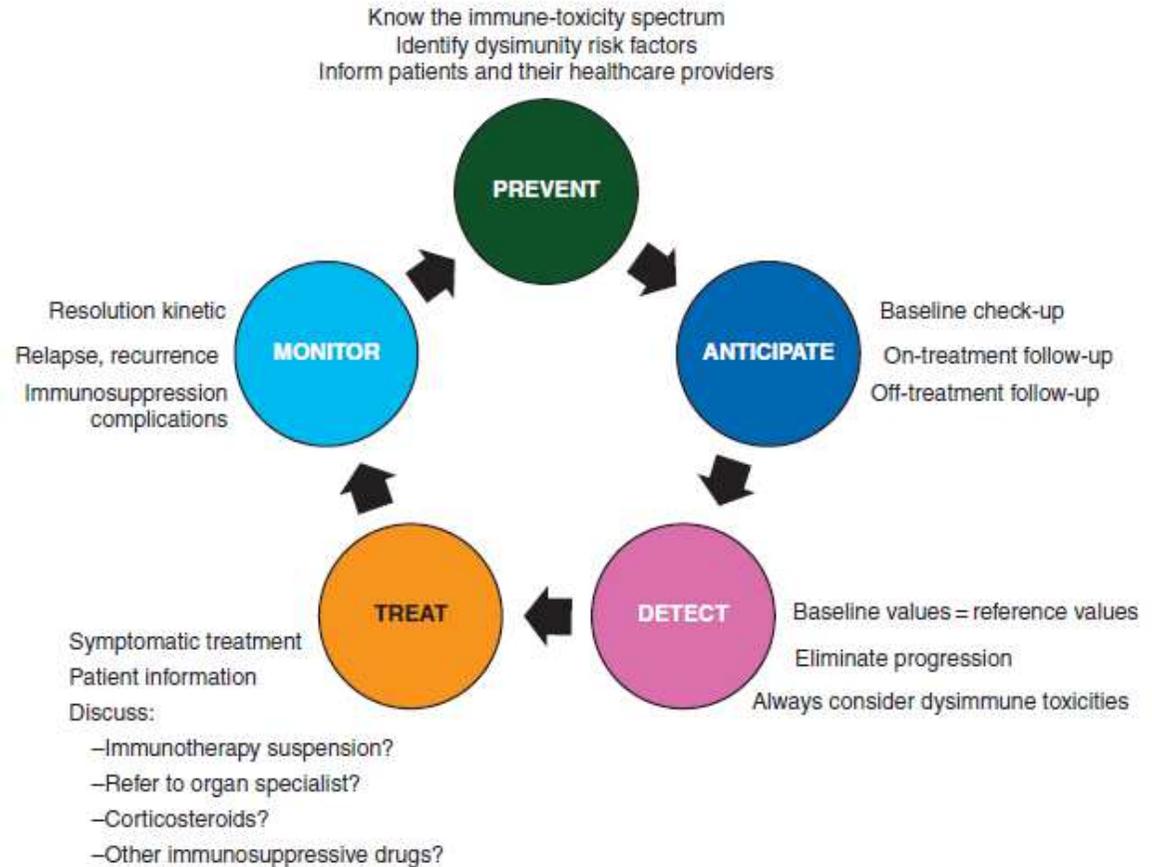
Proposer des mesures préventives (Marqueurs cardiaques chez les patients à risque)

Proposer des conduites à tenir spécifiques (Corticothérapies parfois insuffisantes, arrêt de trt pas toujours indispensable)

Pharmacovigilance des IPCI Quelle finalité ?

- 5 piliers de la gestion de la toxicité des immunothérapies:

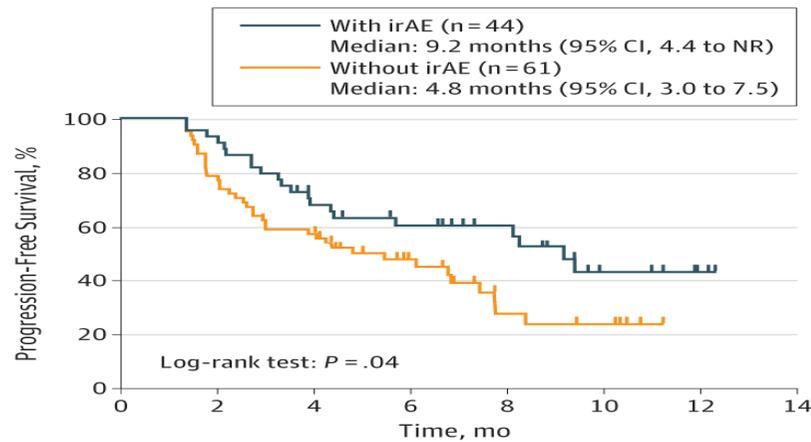
- Prévention
- Anticipation
- Détection
- Traitement
- Surveillance



Pharmacovigilance des IPCI Quelle finalité ?

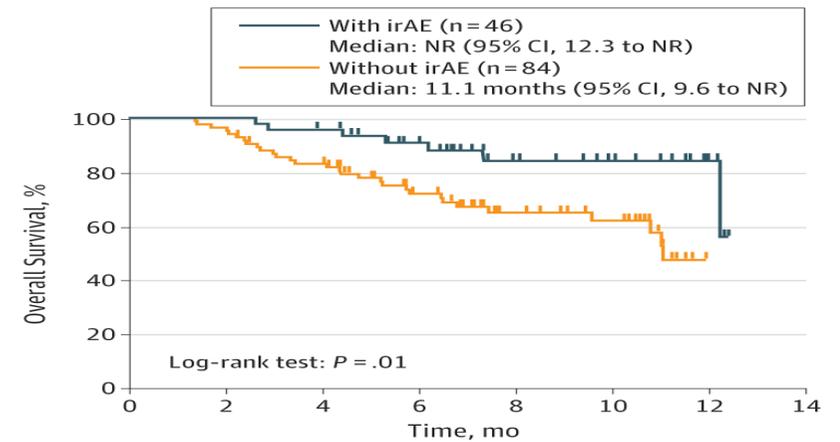
Correlation effets indésirables immunologiques efficacité

A Progression-free survival



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
With irAE	44	41	28	22	15	6	2
Without irAE	61	48	34	17	7	5	0

B Overall survival



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
With irAE	46	46	43	33	19	13	4
Without irAE	84	81	68	46	28	21	0

Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Haratani et al. JAMA Oncol. 2018

Cette corrélation est indépendante de l'expression du PDL1 par les cellules tumorales

Immune-Related Adverse Events—A Novel Prediction of Nivolumab Efficacy? Haratani et al. 2018

LA PHARMACOVIGILANCE *CONCLUSION*

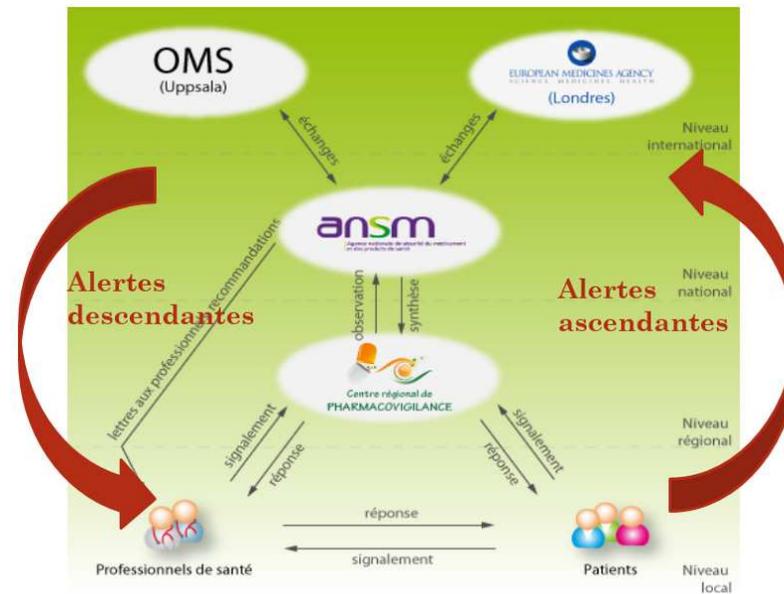
La pharmacovigilance EST L'AFFAIRE DE TOUS

VEILLE SANITAIRE des médicaments après leur commercialisation

Rôle d'ALERTE

Evaluation CONTINUE de la Balance bénéfique/risque

AMELIORATION DE LA SECURITE DES PATIENTS



SURVEILLANCE
EVALUATION
PREVENTION
GESTION

du risque d'effet indésirable

PHARMACOVIGILANCE
EPIDEMIOLOGIE

MERCI DE VOTRE ATTENTION