

79^{ème} Congrès

SNFMI

5 au 7

JUIN 2019

**LE CORUM, PALAIS DES CONGRÈS
MONTPELLIER FRANCE**

www.snfmi2019.fr

Présidents :

Pr. Pierre FESLER
Pr. Philippe GUILPAIN
Pr. Alain LE QUELLEC
Pr. Jean RIBSTEIN





Myosites induites par les inhibiteurs du checkpoint immunitaire: analyse de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé

*Thùy Nguyễn^a, Chayma Ladhari^a, Pascale Palassin^a, Xavier Quantin^b, Candice Lesage^c, Bernard Guillot^c,
Xavier Ayrignac^d, Dominique Hillaire-Buys^a, Olivier Lambotte^e, Philippe Guilpain^f, Jean-Luc Faillie^a,
Alexandre Maria^f*

Au nom du groupe MONCIMMUN : Montpellier- Oncologie – Immunologie

06/06/2019

^a Département de Pharmacologie médicale et Toxicologie, CHU Montpellier, Montpellier, France

^b Département d'Oncologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier

^c Département de Dermatologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier

^d Département de Neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier

^e Département de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Bicêtre, APHP

^f Département de Médecine Interne maladies Multi-Organiques, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France



79^{ème} Congrès
SNFMI

**5 au 7
JUN 2019**

**LE CORUM, PALAIS DES CONGRÈS
MONTPELLIER FRANCE**

THÈMES

Fibrose, fibrogénèse et anti-fibrotiques
Comorbidités des maladies chroniques
Le raisonnement clinique à l'ère numérique

www.snfmi2019.fr

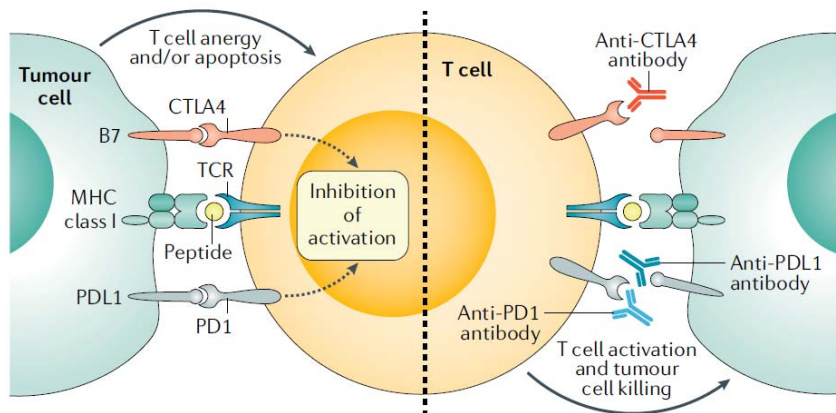
Présidents :
Pr. Pierre FESLER
Pr. Philippe GUILPAIN
Pr. Alain LE QUELLEC
Pr. Jean RIBSTEIN



Aucun conflit d'intérêt



Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI)



Ganesh K et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019

- Avancée thérapeutique anticancéreuse majeure
- Restauration de la réponse immunologique anti-tumorale par activation du Ly T via le PD-1, PD-L1 ou CTLA-4
- Rupture de tolérance contre les auto-antigènes → effets indésirables liés à l'activation de l'immunité (EILI)
- La myosite est un EILI rare
- 0,2% à 1% *



Évaluer l'association entre l'exposition aux ICI et les notifications de cas de myosite dans la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)





WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring



Source de données

➤ **VigiBase®**: base de données internationale de notifications d'EIM

- ✓ 131 pays membres
- ✓ 19 millions de NotS
- ✓ **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 18.1) : classification systématique de l'effet déclaré
- ✓ **Classification ATC** pour les médicaments



- **Design** : étude descriptive et étude de disproportionnalité cas/non-cas
- **Période d'étude** : 1^{er} janvier 2008 au 12 février 2019
- **Médicaments d'intérêt** :
 - ✓ anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab)
 - ✓ anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)
 - ✓ anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab)
- **Cas** : notifications de myosite
- **Non-cas** : tous les autres effets indésirables notifiés
- **Analyse statistique** : calcul des « Reporting Odds Ratio » (ROR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) :
 - i) ICI vs tout autre médicament (full database)
 - ii) anti-PD1/PD-L1 vs anti-CTLA-4
 - iii) combinaison vs monothérapie



Résultats de l'étude descriptive

- ✓ 54 085 EIM sous ICI → 345 myosites
- ✓ Age médian (P25-P75) : 71 ans (63-76)
- ✓ Sexe : Hommes 228 (66,1%)
- ✓ Gravité : 324 (93,9%)
- ✓ Décès : 77 (22,3%)
- ✓ Délai de survenue médian (P25-P75) : 33 jours (19 -57)
(min-max) : 1 – 606 jours

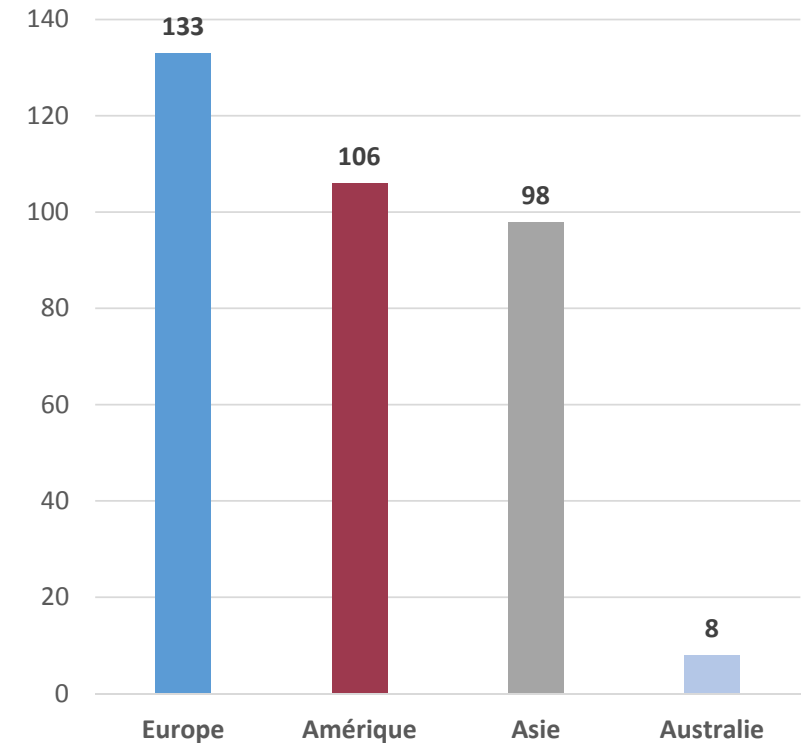
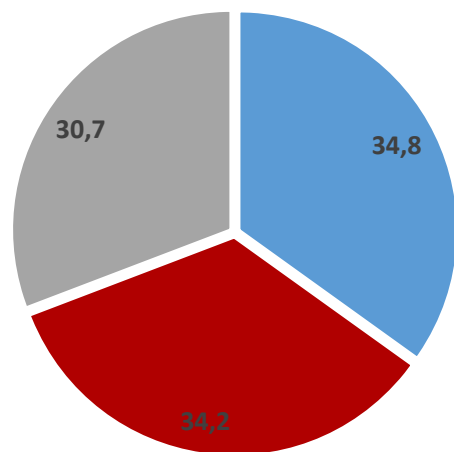


Fig 1: Répartition des cas de myosite selon l'origine de notification

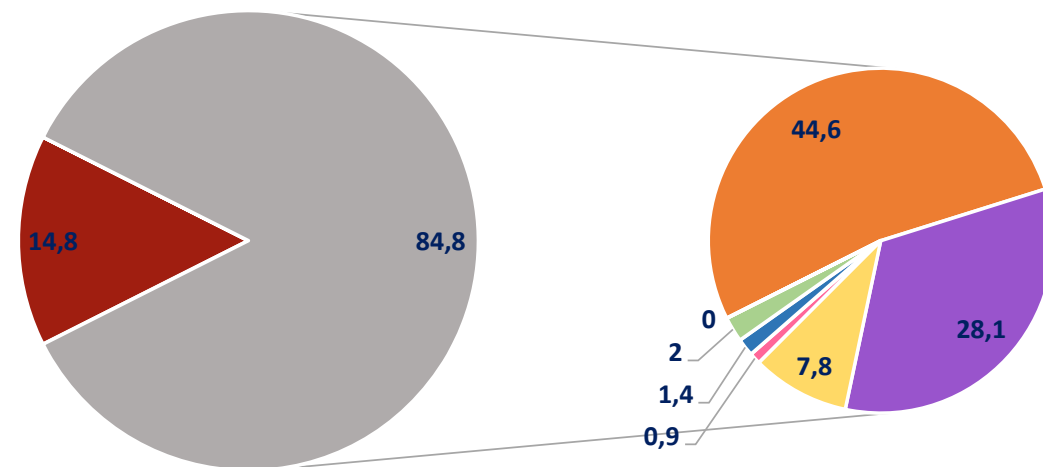


Résultats de l'étude descriptive



■ cancers pulmonaires ■ cancers de la peau ■ Autres

Fig. 2 : Répartition des cas de myosite selon le type de cancer



■ Association ■ nivolumab ■ pembrolizumab
 ■ ipilimumab ■ avelumab ■ durvalumab
 ■ atezolizumab ■ tremelimumab

Fig. 3 : Répartition des cas de myosite selon les médicaments



Analyses de disproportionnalité

Médicaments	ROR (IC 95%)
ICI vs autres médicaments	16,9 (15,1-18,9)
Anti-PD1/anti-PD-L1 vs anti-CTLA-4	2,1 (1,5-3,1)
Combinaison vs monothérapie	1,8 (1,3-2,4)



Analyses stratifiées

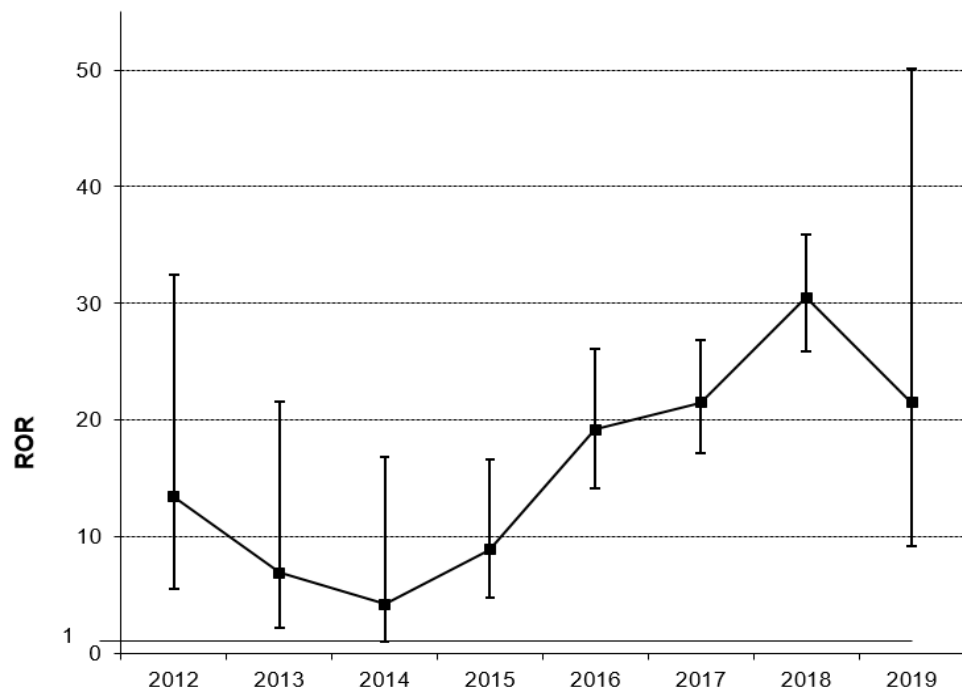


Fig 4: Analyse stratifiée selon l'année de la notification

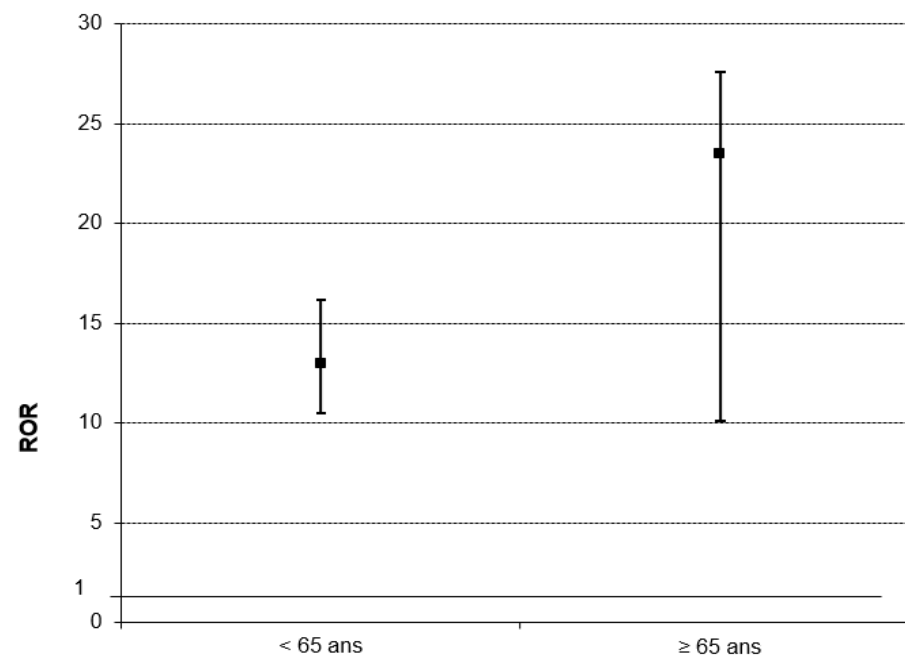


Fig 5: Analyse stratifiée selon l'âge des patients



- Notre étude présente **la plus grande série de cas** de myosites liés aux ICI.
- Nous avons montré **un fort signal de pharmacovigilance** des myosites chez les patients traités par ICI.
- Les cas de myosite étaient **17 fois plus notifiés** avec les ICI qu'avec les autres médicaments.
- On ne peut conclure à un sur-risque en raison des limites inhérentes aux études de disproportionnalité.
- Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux évaluer le risque potentiel de myopathies inflammatoires associé au ICI.

79^{ème} Congrès
SNFMI

**5 au 7
JUN 2019**

LE CORUM, PALAIS DES CONGRÈS
MONTPELLIER FRANCE

THÈMES

Fibrose, fibrogénèse et anti-fibrotiques
Comorbidités des maladies chroniques
Le raisonnement clinique à l'ère numérique

www.snfmi2019.fr

Présidents :
Pr. Pierre FESLER
Pr. Philippe GUILPAIN
Pr. Alain LE QUELLEC
Pr. Jean RIBSTEIN



Merci pour votre attention

Déclarations: L'Observatoire OMS d'Uppsala a fourni les données mais les résultats et conclusions de l'étude sont ceux des auteurs et pas nécessairement ceux de l'Observatoire d'Uppsala, des Centres nationaux ou de l'OMS. Cette étude n'a pas reçu de financement spécifique.