



Approches méthodologiques pharmacologiques et apports des bases de pharmacovigilance pour la détection et la description d'effets indésirables rares : application à l'onco-pharmacologie

Charles Dolladille

► To cite this version:

Charles Dolladille. Approches méthodologiques pharmacologiques et apports des bases de pharmacovigilance pour la détection et la description d'effets indésirables rares : application à l'onco-pharmacologie. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC403 . tel-03683930

HAL Id: tel-03683930

<https://theses.hal.science/tel-03683930>

Submitted on 1 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat
Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE
Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Approches méthodologiques pharmacologiques et apports des bases de pharmacovigilance pour la détection et la description d'effets indésirables rares : application à l'onco-pharmacologie

Présentée et soutenue par
CHARLES DOLLADILLE

Thèse soutenue le 04/05/2022
devant le jury composé de

MME SYLVIE LAPORTE	Chercheur HDR, UNIVERSITE SAINT ETIENNE JEAN MONNET	Rapporteur du jury
MME AGNES SOMMET	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE TOULOUSE 3 PAUL SABATIER	Rapporteur du jury
M. ANTOINE PARIENTE	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Bordeaux	Membre du jury
MME LYDIA GUITTET	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Président du jury
M. JOACHIM ALEXANDRE	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par JOACHIM ALEXANDRE (Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers),

Remerciements

Aux rapportrices, Madame le Professeur Agnès Sommet et Madame le Docteur Sylvie Laporte, je tenais à vous remercier tout particulièrement pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail de thèse d'université. Je suis très honoré de pouvoir vous soumettre ces travaux et j'espère qu'ils sauront répondre à vos attentes.

Aux membres du jury, Madame le Professeur Lydia Guittet et Monsieur le Professeur Antoine Pariente, merci d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mon travail de thèse d'université.

A Monsieur le Professeur Joachim Alexandre, mon directeur de thèse et mentor depuis tant d'années déjà. Un très grand merci pour ton soutien sans faille et ta bienveillance pour m'accompagner tout au long de ce parcours vers la pharmacologie ! La thèse d'université est une étape parmi tant d'autres, mais l'occasion pour moi de t'exprimer toute ma gratitude pour avoir rendu ma vie professionnelle aussi lumineuse. Le temps passe vite quand on s'amuse.

Aux membres du service de pharmacologie, merci à tous pour votre soutien et votre accompagnement durant mes années d'internat et d'assistanat. Au plaisir de poursuivre l'aventure avec vous.

Aux membres de l'équipe de recherche EA4650 pour m'avoir accueilli durant mes premières années et à ceux de l'équipe INSERM U1086 pour m'avoir nouvellement accueilli depuis janvier ! De très belles collaborations sont à venir.

Au groupe de travail de pharmaco-épidémiologie, merci pour ces moments de réflexion scientifique pointue sur cette thématique qui m'est chère, et au plaisir de poursuivre nos collaborations à l'échelle nationale !

A ma famille et mes amis, il y aurait vraiment beaucoup à dire.

Abréviations

CENTRAL : *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CTLA4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

ECR : *Essai Clinique Randomisé*

GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IC : *Intervalle de Confiance*

ICI : *Inhibiteur de point de Contrôle Immunitaire*

ICSR : *rapport de cas de sécurité individuel (Individual Case Safety Report)*

irAE : *effet indésirable immuno-médié (immune-related Adverse Effect)*

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

PD1/PDL1 : *Programmed Death-1/Programmed Death Ligand-1*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*

PROTECT : *Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium*

PRR : *Proportional Reporting Rate*

ROR : *Reporting Odds-Ratio*

STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*

Sommaire

Table des matières

I.	Introduction.....	7
a.	Pharmacologie, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie.....	7
b.	Disproportionnalité et description en base de pharmacovigilance	7
	Contexte	7
	La base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®, modalités d'accès	10
	Ajustement sur facteurs de confusion en base de pharmacovigilance.....	11
	Données manquantes	11
	Réintroduction des médicaments	12
	Facteurs associés à la surnotification d'un évènement	13
c.	Méta-analyse de sécurité	13
	L'héritage de la méta-analyse d'efficacité	13
	Limites des essais cliniques dans la détection et la quantification de signaux de sécurité	14
	ClinicalTrials.gov.....	14
	Modélisation des risques rares	15
d.	Onco-pharmacologie	15
e.	Application des approches méthodologiques pharmacologiques	16
II.	Imputation des données manquantes et analyse multivariée en base de pharmacovigilance	17
a.	Matériels et méthodes	17
	Cohorte de patients traités par médicaments modifiant la maladie de la sclérose en plaques...	17
	Variables	17
	Source de données	18
	Variables quantitatives.....	18
	Objectifs.....	18
	Méthodes statistiques.....	18
b.	Résultats	20
	Cohorte de patients traités par médicaments de la sclérose en plaques	20

Association entre cancer et médicaments de la sclérose en plaques.....	21
Description des cas de cancer rapportés sous médicaments de la sclérose en plaques	24
III. Réintroduction des médicaments en base de pharmacovigilance	26
a. Matériels et méthodes.....	26
Design d'étude et sources de données	26
Procédures et description de la cohorte de pharmacovigilance.....	26
Evènements	27
Analyses statistiques	27
b. Résultats	28
Effets indésirables immuno-médiés (irAE)	28
Réintroduction d'un ICI	28
Taux de récurrence d'un irAE avec réintroduction d'un ICI	30
IV. Facteurs associés à la surnotification de récurrence d'un effet ou d'une mortalité liée au médicament.....	33
a. Méthodes	33
Source de données	33
Variables	33
Design	33
Analyse statistique	34
b. Résultats	35
Facteurs associés à une surnotification de récurrence parmi les cas avec réintroduction informative d'ICI après irAE.....	35
Facteurs associés à une surnotification de mortalité pour les cas d'évènements indésirables sous CART	37
V. Méta-analyse avec capture élargie des évènements indésirables à l'aide de la base ClinicalTrials.gov.....	40
a. Matériels et méthodes	40
Sources de données, stratégie de recherche et extraction des données	40
Identification exhaustive et pas-à-pas des évènements cardiovasculaires	40

Autres variables, évaluation du risque de biais et de la qualité de l'évidence	41
Evènements	41
Analyses statistiques	42
b. Résultats	43
Description des études inclues.....	43
Risque d'évènements cardiovasculaires associés aux ICI.....	46
Incidence des immunotoxicités cardiovasculaires	47
VI. Discussion	49
VII. Perspectives.....	57
a. Quelle méthode pour la détection du signal ?	57
b. Nouvelles applications de la disproportionnalité.....	58
c. Voies de développement de la méta-analyse de sécurité	58
d. Approches transversales, entrepôt de données de santé, système national des données de santé	59
VIII. Conclusion	61
IX. Références.....	62

I. Introduction

a. Pharmacologie, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie

La pharmacologie joue un rôle central dans l'investigation du rapport bénéfice-risque des médicaments. Le réseau de pharmacovigilance, organisé en France autour des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, permet d'enregistrer et de documenter les notifications d'effets indésirables des médicaments. Ces notifications, rapportées par les professionnels de santé ou les usagers, font naître les signaux de sécurité, première étape d'une chaîne d'alerte pour la communauté à l'égard d'un médicament (Figure 1).(1) La pharmaco-épidémiologie est cette branche technique et méthodologique de la pharmacologie.(2) Elle permet de quantifier les associations entre médicament et effets (in)desirables potentiels, ainsi que l'utilisation du médicament en vie réelle. Les modèles d'études sont très divers, de la méta-analyse d'essais cliniques aux cohortes issues de bases de données médico-administratives. Ensemble, pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie sont ainsi un outil incontournable de l'évaluation du médicament.

Les études observationnelles de pharmaco-épidémiologie sont, comme toutes les études observationnelles, sujettes aux biais méthodologiques. Certains sont inhérents à la constitution des bases de données elles-mêmes, comme les biais de sélection, ou à la mesure des expositions et des événements (biais de classement). Il existe cependant des biais de confusion, c'est-à-dire des paramètres liés à la fois à l'exposition et à l'évènement étudié et responsables de toute ou partie de leur association, qui peuvent être contrôlés par l'utilisation de méthodes statistiques appropriées.(3) A cet égard, en pharmaco-épidémiologie comme en épidémiologie, les modélisations statistiques ont évolué au fil des années, avec l'émergence de nouveaux concepts méthodologiques et la démocratisation d'une puissance de calcul élevée, permettant de raccourcir substantiellement le temps nécessaire à leur réalisation.

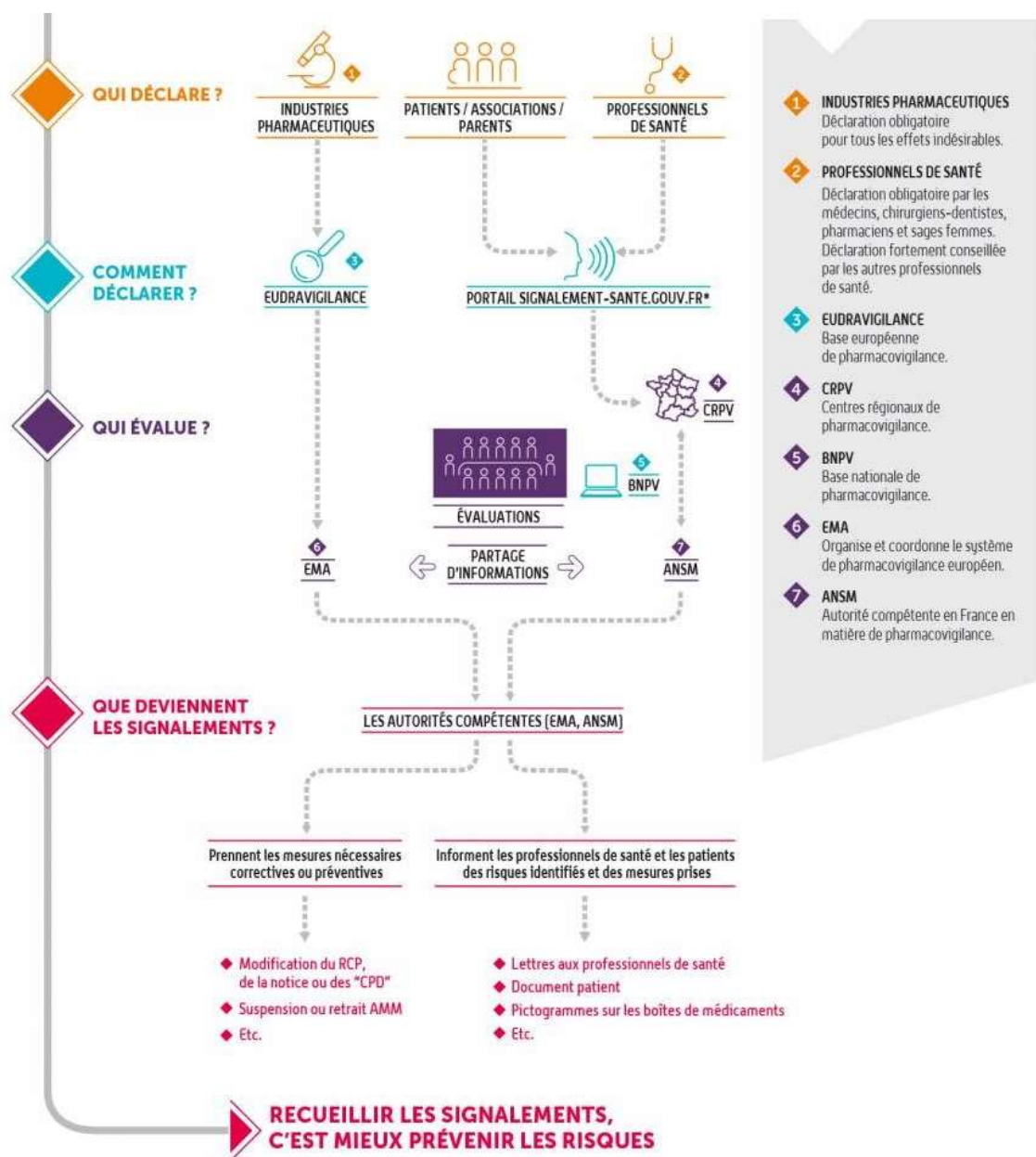
b. Disproportionalité et description en base de pharmacovigilance

Contexte

Les analyses sur bases de données de pharmacovigilance reposent sur la mesure de disproportionnalité. En effet, bien que la génération de signaux de sécurité du médicament soit idéalement le fruit d'une étude approfondie de cas, la masse critique d'information aujourd'hui à disposition est telle qu'elle rend impossible une telle étude.(4) On compte, à titre d'exemple, plus de 20 millions de rapports d'évènements indésirables dans la base de pharmacovigilance mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé.(5) Il est dès lors nécessaire de recourir à des outils statistiques

permettant de détecter les situations les plus singulières sur lesquelles focaliser l'attention des pharmaciens. C'est la fonction de la disproportionnalité.

Figure 1 : Déclaration et suivi des événements indésirables d'un médicament. (Reproduction tirée du site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>)



* Les déclarations peuvent également être effectuées par téléphone, courrier ou message électronique auprès des CRPV.

Utilisée depuis le début des années 1980, la disproportionnalité ou étude cas/non-cas est un schéma d'étude qui a beaucoup diffusé ces dernières décennies. Le principe est le suivant : Dans une base de données de pharmacovigilance, de nombreux médicaments et événements indésirables sont rapportés. Une absence d'association entre un médicament et un effet indésirable d'intérêt peut se traduire sur le plan statistique par une indépendance de distribution entre ces deux variables, parmi les cas recensés dans la base. Il est formellement possible de tester cette hypothèse nulle contre les distributions observées et calculer un indice de déséquilibre vis-à-vis de cette hypothèse nulle. Le déséquilibre ainsi mesuré est appelé une disproportionnalité. Les principaux indices de disproportionnalité sont le *Reporting Odds-Ratio* (ROR), l'*Information Component* et au second plan le *Proportional Reporting Ratio*.(4) Sur la base d'une table de contingence qui recense les effectifs de cas exposés au médicament et/ou ayant présenté l'effet indésirable d'intérêt, telle que

Répartition des rapports d'évènements indésirables	Effet indésirable d'intérêt	Autre(s) effet(s)
Médicament d'intérêt	a	b
Autre(s) médicament(s)	c	d

Les indices se calculent de la façon suivante

$$ROR = \frac{ad}{bc}$$

$$Information\ Component = \log_2 \frac{a + 0.5}{n_{attendu} + 0.5} \text{ où } n_{attendu} = \frac{(a + b) \cdot (a + c)}{a + b + c + d}$$

$$Proportional\ Reporting\ Ratio = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Le ROR est une statistique fréquentiste et son interprétation est la plus aisée. Il s'agit d'un Odds-Ratio dont il faut se souvenir qu'il est calculé à partir d'une population de rapports et non de sujets. Un ROR égal à 3 signifie que l'effet indésirable est 3 fois plus souvent rapporté avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments.

L'*Information Component* est une statistique Bayésienne, développée par le centre de gestion de la base de pharmacovigilance mondiale (VigiBase®), *Uppsala Monitoring Centre*, Suède.(4) L'objectif est d'améliorer le rapport signal/bruit de la disproportionnalité, en introduisant un coefficient modérateur permettant de limiter les faux positifs. Le coefficient fut pendant un temps calculé sur la base d'un réseau neuronal non supervisé, puis finalement établi à 0.5 au numérateur et au dénominateur du ratio observé/attendu.(4) La statistique étant le logarithme en base 2 du ratio

observé/attendu modéré, toute valeur supérieure à 0 témoigne d'une disproportionnalité, et toute augmentation d'une unité traduit un signal deux fois plus fort. Il s'agit d'un outil de mesure disponible en routine pour l'analyse de VigiBase®.

Le *Proportional Reporting Ratio*, proportion de rapports pour un médicament d'intérêt liés à l'évènement d'intérêt rapporté à la proportion de rapports d'un (des) autre(s) médicament(s) pour ce même évènement est moins utilisé que le ROR et l'*Information Component*, en raison de performances moindres.(6) Des méthodes d'intelligence artificielle avec apprentissage neuronal profond ont également été proposées, avec des résultats mitigés.(7,8)

On comprend, de par la nature des données présentes dans la base, qu'il est impossible de mettre en évidence une relation causale entre prise d'un médicament et apparition d'un effet indésirable à partir d'une analyse isolée d'une base de pharmacovigilance. En contrepartie, la grande puissance statistique de ces bases permet de générer des alertes de sécurité, y compris lorsqu'un faible nombre de cas est rapporté.

La base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®, modalités d'accès

VigiBase® comporte plus de 20 millions de rapports de sécurité individuels, collectés à partir de plus de 130 pays membres du programme international de surveillance des médicaments de l'organisation mondiale de la santé (*World Health Organization Programme for International Drug Monitoring*).(5) Les cas émanent de plusieurs sources, incluant des professionnels de santé, des patients, des industriels pharmaceutiques, et les cas étaient généralement notifiés après mise sur le marché des médicaments. VigiBase® permet de caractériser les événements indésirables associés aux médicaments et de détecter des associations potentielles, à type de surnotification, entre médicaments et apparition d'un événement indésirable.

Il existe plusieurs façons d'accéder aux données de VigiBase®. D'abord, par l'interface web VigiLyze, qui permet de réaliser des analyses de disproportionnalité non ajustées, d'extraire des rapports de cas de sécurité individuels (ou *Individual Case Safety Reports*, ICSR) (jusqu'à 50,000 à la fois) tout en travaillant de façon interactive.(5) Cette modalité d'accès offre l'avantage d'une grande simplicité et permet d'appréhender rapidement la volumétrie de cas et la force des signaux de sécurité. Cependant, elle ne permet pas de disposer de données à l'échelle des ICSR lorsque leur nombre dépasse 50,000, et ne permet donc pas de réaliser des modélisations avancées, telles que les analyses ajustées ou l'imputation de données manquantes. Pour obtenir des données à l'échelle des ICSR pour des volumétries supérieures à 50,000, il existe deux méthodes. La première consiste à contacter directement *Uppsala Monitoring Centre* en détaillant les paramètres de la requête. On peut alors obtenir des extractions détaillées sur chaque cas, sous la forme d'un ou plusieurs tableaux. Là encore,

sans que la limite ne soit clairement établie, la volumétrie requêteable ne peut dépasser environ 1 million de cas, dans un souci de préservation de la base. La deuxième méthode est d'utiliser la version *Extract Case Level* de *VigiBase®*. *Extract Case Level* est une base de données relationnelle. On y trouve l'intégralité des données structurées de la base. La différence avec une extraction classique est que l'âge des patients n'est renseigné que de façon catégorielle pour préserver l'anonymat, de même que l'aire géographique est limitée à une découpe par continents. Pour utiliser *Extract Case Level*, une demande motivée et un contrat d'utilisation avec *Uppsala Monitoring Centre* sont nécessaires. Pour les structures académiques, les frais de mise à disposition sont entièrement compensés. C'est la version *Extract Case Level* de *VigiBase®* qui a été utilisée pour ce travail de thèse.

Ajustement sur facteurs de confusion en base de pharmacovigilance

Les biais de confusion peuvent être contrôlés par l'utilisation de modèles statistiques adaptés.(3) En base de pharmacovigilance, par exemple, le ROR peut être calculé à partir d'un modèle de régression logistique. Il est dès lors possible d'introduire dans la modélisation des facteurs de confusion potentiels, afin de mesurer leur influence sur l'estimation de la relation de notification entre le médicament et l'évènement.(9) Il en résulte un ROR ajusté. D'autres modélisations sont également envisageables, comme des procédures de sélection des variables ou l'utilisation d'un score de propension.(10) A l'échelle d'une analyse automatisée de toute une base, l'utilisation d'un estimateur de disproportionnalité ajusté sur un set restreint de variables (âge, sexe, aire géographique) permet un gain modeste sur l'identification d'un signal de sécurité.(11,12) Il est cependant naturel, pour une question de recherche donnée, de souhaiter ajuster sur d'autres paramètres cliniques. L'utilisation d'un ajustement sur un set de variable plus complet fait partie de ce travail. (13,14)

Données manquantes

La mise en œuvre de modèles élaborés et multiparamétriques dans une base de pharmacovigilance se heurte à un problème majeur, la disponibilité des informations.(9) La notification d'évènement indésirable suit le standard de transmission E2B, dont la 3^{ème} révision sera obligatoire à partir de juin 2022 (R3).(15) Les ICSR ainsi notifiés contiennent des informations sur le médicament (nom, posologie, indication, voie d'administration, caractère suspect ou non d'avoir entraîné l'effet), l'effet indésirable (nom, devenir de l'effet), dont certaines sont liées à une paire spécifique médicament-effet (délai de survenu, effets d'un retrait du médicament et d'une éventuelle réintroduction). Enfin, le caractère sérieux (ou grave) du cas au sens de la pharmacovigilance et le décès du patient sont notifiés. On entend par sérieux tout effet indésirable ayant entraîné le décès, ou susceptible de l'entraîner, provoquant une hospitalisation ou la prolongeant, ou se manifestant par

une anomalie ou une malformation congénitale. Enfin, toute situation jugée grave par le professionnel de santé entraîne également cette qualification.(1) Un texte narratif relatant l'histoire clinique du patient et le déroulé des événements complète le cas. Malheureusement, les champs obligatoires à transmettre aux bases de pharmacovigilance sont restreints, et concernent essentiellement le nom du médicament et le nom de l'évènement indésirable. Il en résulte une hétérogénéité importante dans la quantité d'information disponible pour chaque notification. Un indice de complétion (vigiGrade), permet d'attribuer un score à chaque rapport. Les cas les plus informatifs obtiennent un score de 1, et tout rapport avec un score > 0.8 est jugé comme suffisamment bien documenté. Dans VigiBase®, sur la période de 2007 à 2012, seulement 13% des cas atteignaient un score > 0.8.(16)

Les procédures statistiques sont développées pour analyser un jeu de données complet. Ainsi, lorsqu'une donnée est manquante pour un cas, celui-ci est automatiquement écarté de l'analyse, le plus souvent à l'insu de l'expérimentateur. On parle d'analyse en cas complet (ou *complete case analysis*). La présence de données manquantes est ainsi susceptible de biaiser les estimations d'un modèle, et ce de façon difficilement prédictible. Plusieurs mécanismes de données manquantes ont été décrits, allant d'hypothèses les moins défavorables (*Missing Completely At Random*) aux plus défavorables (*Missing Not At Random*) dans l'estimation d'un effet.(17) L'imputation des données manquantes est une méthode statistique validée permettant de prendre en compte les cas pour lesquels une partie plus ou moins importante de l'information est absente, sous réserve que le mécanisme sous-jacent ne soit pas *Missing Not At Random*. La méthode préférée est l'imputation multiple par équations en chaînes (*Multiple Imputation by Chained Equations*) et la modélisation dépend du motif de distribution des données manquantes.(17,18). La méthodologie d'imputation des données manquantes appliquée aux bases de pharmacovigilance fait partie du présent travail.(13)

Réintroduction des médicaments

Réintroduire un médicament alors qu'il a engendré un effet indésirable est une question très fréquente en pratique clinique. Intuitivement, la décision se base sur la gravité de l'effet d'une part, ainsi que la probabilité de récurrence après réintroduction, d'autre part sur le bénéfice attendu de cette réintroduction sur le devenir de la maladie.(19,20) Ce dernier bénéfice étant lui-même conditionné par l'existence d'alternatives thérapeutiques. Obtenir des données chiffrées sur le risque de récurrence est ainsi un enjeu majeur dans le processus décisionnaire. Cependant, il s'agit d'une information difficile d'accès pour plusieurs raisons. Si l'évènement est grave et/ou rare, les cas de réintroduction seront vraisemblablement rares, par principe de précaution. Si le médicament est nouvellement arrivé sur le marché, les recommandations de prise en charge émanant des sociétés savantes vont le plus souvent contre-indiquer ou ne pas mentionner la possibilité d'une réintroduction, à l'instar des

nouvelles thérapeutiques anticancéreuses.(20) Cette difficulté de collection des cas conduit à une méconnaissance des effets inhérents à la réintroduction, avec le risque d'impacter le pronostic du patient, notamment en oncologie. Les bases de pharmacovigilance, par leur taille, sont susceptibles de fournir cette information sur un nombre de cas substantiel. La méthodologie permettant d'extraire une telle information fait partie de ce travail de thèse.(14)

Facteurs associés à la surnotification d'un évènement

La première finalité d'une analyse de disproportionnalité est de mettre en évidence un lien entre médicaments et évènements indésirables. La faisabilité et la pertinence d'utiliser la disproportionnalité pour des finalités différentes est peu connues. Dans la mesure où l'information sur des évènements d'intérêt potentiel est disponible dans la base, par exemple la mortalité subséquente ou la récurrence d'un évènement, il est théoriquement possible d'étudier les facteurs associés à cet évènement. On peut ainsi envisager de décrire quelles caractéristiques du sujet sont, par le truchement de la notification, associés à une plus forte mortalité ou une plus forte récurrence. Le présent travail décrit l'utilisation de la disproportionnalité pour ces nouvelles finalités.(21)

c. Méta-analyse de sécurité

L'héritage de la méta-analyse d'efficacité

Un nombre grandissant d'essais clinique s'intéresse au médicament. A titre d'exemple, en oncologie, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*, ICI) sont étudiés dans plus de 3000 essais en cours de recrutement.(22) En effet, il existe de très nombreuses indications potentielles pour les médicaments et il n'est pas rare d'observer jusqu'à plusieurs dizaines d'études randomisées pour une classe médicamenteuse.(23) Il devient ainsi possible d'accéder aux données d'efficacité et de sécurité pour plusieurs milliers de patients. La méta-analyse permet l'agrégation de données issues de plusieurs études cliniques afin d'obtenir une synthèse d'un effet d'intérêt. Son déroulement doit répondre à des standards, à la fois concernant le protocole et la publication des résultats (recommandations PRISMA, pour *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*)(24,25). Dans la mesure où la méta-analyse s'est initialement portée sur l'estimation d'effets de paramètres d'efficacité, les recommandations PRISMA sont naturellement bien adaptées à ce type d'étude, que nous appellerons méta-analyse d'efficacité. On trouve ainsi des outils tel que le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, permettant d'obtenir de nombreuses précisions méthodologiques adaptées aux méta-analyse d'efficacité.(26)

L'essentiel du protocole et de la méthode de la méta-analyse d'efficacité s'adapte bien lorsqu'il s'agit de conduire une méta-analyse de sécurité. On entend par méta-analyse de sécurité une méta-analyse dont l'objectif principal est d'étudier les effets indésirables potentiels du médicament. Il en va

ainsi des étapes relatives à l'élaboration de la question de recherche, de la recherche et de la sélection des études. En revanche, plusieurs étapes clés du processus sont insuffisamment couvertes par ces recommandations. L'information sur la sécurité du médicament dans un essai clinique peut être retrouvée à partir de plusieurs sources de données, tel que le manuscrit publié, les annexes de ce manuscrit ou des sites d'enregistrement du protocole de l'essai. L'étape de collecte des données est confrontée à un choix dans la sélection de la source de données et/ou la priorisation des sources. Malheureusement, il n'est pas rare que des méta-analyses revendiquées de sécurité n'exploitent pas toutes les sources de données disponibles.(27,28) Il n'y a pas de ligne directrice claire sur la façon d'effectuer cette sélection. Ce point est d'autant plus important pour les données de sécurité, qui sont rapportées de façon hétérogène selon la source.(29) Le risque de biais doit également être approché de façon différente pour une méta-analyse de sécurité, raison pour laquelle plusieurs outils (dont le PROTECT TOOL) ont été développés.(30)

Limites des essais cliniques dans la détection et la quantification de signaux de sécurité

Les essais cliniques sont imparfaits pour l'analyse de la sécurité du médicament, dans la mesure où le nombre de patients traités est relativement restreint et le suivi relativement court.(3) Les patients avec des comorbidités sont également souvent exclus, comme c'est le cas en oncologie des patients atteints de maladies cardiovasculaires.(31) Parmi 189 essais cliniques pivots en oncologie entre 1998 et 2018, 34% excluaient les patients avec une maladie cardiovasculaire. L'exclusion de ces patients était trois fois plus fréquente lorsque le traitement administré était connu pour une cardiotoxicité.(31)

Par ailleurs, le protocole de détection des événements indésirables est peu standardisé et conduit régulièrement à un sous-diagnostic et potentiellement une sous-estimation du risque lié au médicament. Les événements cardiovasculaires sont ainsi moins fréquents dans les essais cliniques que dans les études en vraie-vie, chez les patients atteints de cancer.(31) Une meilleure détection des événements indésirables dans les essais cliniques permettrait donc d'augmenter leur utilité dans la quantification de la sécurité du médicament. Si beaucoup reste à faire dans la standardisation du suivi au cours de l'étude, il semble possible d'améliorer le recueil de l'information depuis les sources de données.

ClinicalTrials.gov

La plateforme ClinicalTrials.gov, entretenue par la *US National Library of Medicine*, est une base de données sur les études cliniques à financement privé ou publique, à travers le monde. Initialement utilisée pour permettre l'enregistrement a priori des protocoles d'étude, elle héberge

aujourd'hui les résultats d'efficacité et de sécurité de ces mêmes études. Depuis 2009, il est devenu obligatoire pour les promoteurs d'essais cliniques d'enregistrer sur la plateforme ces informations d'efficacité et sécurité. ClinicalTrials.gov recense actuellement près de 400,000 études.(32)

Un volume considérable de données de sécurité devient ainsi accessible. Dans la mesure où les médicaments, notamment dans le domaine de l'oncologie, sont essayés successivement dans plusieurs indications thérapeutiques proches (même cancer à des stades différents, cancers partageant des mutations majeures proches), il est possible de quantifier par la méta-analyse le risque d'effet indésirable du médicament avec une meilleure puissance.

Dans un échantillon de 300 études rapportant des événements indésirables graves et issues de ClinicalTrials.gov, plus d'un quart n'avaient pas de manuscrit publié correspondant. Parmi celles qui avaient un manuscrit publié, 13% ne mentionnaient pas d'événements indésirables graves dans le manuscrit. Au total, les données étaient concordantes entre ClinicalTrials.gov et le manuscrit dans seulement 11% des études.(33) L'hétérogénéité de l'information accessible entre données publiées et ClinicalTrials.gov a été retrouvée à plusieurs reprises.(29,34)

Modélisation des risques rares

Plusieurs méthodes permettent de synthétiser des comparaisons d'événements binaires dans le cadre de la méta-analyse. Lorsque le risque est rare, la présence de zéro ou peu d'événements dans certains bras d'études, rend caduque l'approximation de distribution binomiale utilisée dans les méthodes classiques de méta-analyse, telle que le Mantel-Haenszel ou le DerSimonian Laird.(35) Malheureusement, aucune méthode ne donne de résultats non biaisés dans cette situation. Si le taux d'événements est inférieur à 1% (acceptable jusqu'à 5%), l'utilisation de la méthode de l'Odds-Ratio selon Peto est proposée. Cependant, cette méthode est peu performante en cas de déséquilibre important entre les groupes ou lorsque la taille de l'effet est grande. Alternativement, les méthodes dites exactes pourraient être utilisées mais n'ont pas montré d'avantage net par rapport aux modèles existants.(35)

Enfin, l'utilisation de modèles à effets fixes est proposée, en ce qu'elle est moins biaisée que l'utilisation de modèles à effets aléatoires. A noter que, contrairement à une croyance répandue, le choix de modélisation avec effets fixes ou aléatoires ne dépend pas du niveau d'hétérogénéité observé, mais bien de l'hypothèse scientifique sur la nature des populations étudiées et sur la validité externe attendue des résultats.(35,36)

d. Onco-pharmacologie

Les thérapies anticancéreuses connaissent un essor majeur ces dernières années. L'émergence des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et autres nouvelles classes médicamenteuses a

révolutionné le pronostic de nombreux patients.(22) L'allongement de la survie pour des cancers parfois avancés, comme le mélanome ou le cancer du poumon métastatique, a fait introduire le concept de patient survivant au cancer.(37)

Par leurs mécanismes d'actions innovants, ces thérapies sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables jusqu'alors inobservés. La chimiothérapie cytotoxique entraînait, malgré l'existence de nombreuses classes thérapeutiques, des toxicités relativement proches, essentiellement par atteinte des organes à renouvellement cellulaire rapide, comme le foie, le tube digestif et les lignées sanguines. Avec les thérapies ciblées puis l'immunothérapie, de nouvelles toxicités sont apparues, parfois fulgurantes et inattendues, à l'image des myocardites sous ICI.(38) Devant la quasi-absence de données issues des essais cliniques, le recours à la pharmacovigilance a permis de caractériser rapidement cette pathologie, ainsi que les autres toxicités cardiovasculaires potentielles des ICI.(39) Avec le nombre grandissant de nouvelles thérapeutiques, le vieillissement de la population, lui-même augmentant le risque de cancer et la fragilité, et la meilleure survie offerte par les thérapeutiques, les patients sont toujours plus à même de développer des toxicités à court, moyen ou long terme. La place de la pharmacologie est donc toujours plus importante pour aider à mieux détecter et caractériser ces nouveaux effets indésirables.

e. Application des approches méthodologiques pharmacologiques

Dans ce travail, quatre approches distinctes sont présentées. L'objectif est de répondre à une problématique d'onco-pharmacologie en s'appuyant sur des éléments de méthodologiques nouveaux ou jusqu'alors non usités dans ce contexte. Les méthodes et résultats de chaque approche sont très différents les uns des autres, dans la mesure où les bases de données et les modélisations vont de l'analyse de disproportionnalité à la méta-analyse d'essai clinique. Ainsi, dans un souci de clarté, chaque méthode, suivie de ses résultats, est présentée successivement. La première approche est une analyse de disproportionnalité avec imputation des données manquantes associée à une analyse multivariée sur base de pharmacovigilance.(13) La deuxième approche s'intéresse à la réintroduction des médicaments en base de pharmacovigilance.(14) La troisième approche utilise la disproportionnalité pour d'autres finalités que la surnotification d'un effet indésirable, en l'occurrence la surnotification de récurrence d'un effet après réintroduction et la surnotification de mortalité liée au traitement.(14,21) Le dernier travail est une méta-analyse avec capture élargie des événements indésirables à l'aide de la base ClinicalTrials.gov.(23) Les approches sont tirées de quatre articles, publiés, dont les éléments de méthode pertinents sont intégrés dans ce manuscrit. Les matériels supplémentaires des articles ne sont pas reproduits, sauf exception pour la compréhension de la méthode pharmacologique.

II. Imputation des données manquantes et analyse multivariée en base de pharmacovigilance

a. Matériels et méthodes

Ce travail porte sur l'association entre médicaments modifiant la maladie de la sclérose en plaques et cancer, au sein de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé, VigiBase®. Brièvement, le rôle des médicaments de la sclérose en plaques dans le développement de cancer est incertain, certaines études démontrant un surrisque de cancer et d'autres ne retrouvant pas de lien. Par ailleurs, certains médicaments plus récents de la sclérose en plaques, tel que l'alemtuzumab et l'ocrelizumab n'avaient jamais été évalués concernant un possible surrisque de cancer.

Le protocole STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) a été utilisé pour rapporter les résultats de l'étude. Le protocole d'étude était enregistré prospectivement sur ClinicalTrials.gov, NCT04237337.

Cohorte de patients traités par médicaments modifiant la maladie de la sclérose en plaques

Les ICSR graves étaient éligibles s'ils rapportaient au moins un médicament de la sclérose en plaques, pour limiter le biais d'indication. Les médicaments de la sclérose en plaques devaient être autorisés par la Food and Drug Administration ou l'Agence Européenne du Médicament et ne pouvaient pas avoir une autre indication pour le traitement du cancer (exclusion des médicaments utilisés en dehors de la sclérose en plaques). Alemtuzumab, diméthyl fumarate, fingolimod, acétate de glatiramer, interféron- β , natalizumab, ocrelizumab et tériflunomide étaient éligibles, tandis que azathioprine, cladribine, cyclophosphamide, mitoxantrone, mycophenolate mofetil et rituximab n'étaient pas éligibles (incluant un usage antérieur de ces médicaments).

Variables

Les variables d'expositions étaient les médicaments de la sclérose en plaques, identifiés par leur dénomination commune internationale. Les potentiels facteurs de confusion étaient l'âge, le sexe, la zone géographique. Les événements d'intérêts étaient les cancers, identifiés à l'aide du dictionnaire *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) et des requêtes MedDRA standardisées. Le délai entre l'initiation du médicament et la survenue du cancer, ainsi que le décès étaient également collectés.

Source de données

Nous avons utilisé la version *Extract Case Level* de VigiBase®. Le lecteur est invité à se référer au paragraphe de l'introduction correspondant pour plus de détails (« La base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®, modalités d'accès »). L'extraction portait sur la période du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} septembre 2019.

Variables quantitatives

L'âge était défini comme une variable catégorielle (<45 ans, 45-64 ans, 65-74 ans, plus de 75 ans) et le délai entre l'instauration du médicament et cancer étaient définies comme une variable continue, exprimée en mois.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'association entre médicaments de la sclérose en plaques et notification de cancer dans la cohorte. Les objectifs secondaires incluaient d'évaluer les variations temporelles du signal de disproportionnalité par médicament, comparer l'âge au diagnostic des cas de cancer notifiés avec un médicament de la sclérose en plaques versus les autres cas de cancer notifiés dans VigiBase®, des analyses de sous-groupe par type de cancer et par médicament de la sclérose en plaques, et une analyse descriptive des cas de cancer notifiés avec les médicaments de la sclérose en plaques qui présentaient une surnotification.

Méthodes statistiques

La disproportionnalité a été utilisée pour évaluer l'effet des médicaments de la sclérose en plaques sur la notification de cancer. Le ROR a été utilisé pour quantifier l'association. Les estimations uni- et multivariées du ROR ont été obtenues à l'aide d'un modèle de régression logistique pour les variables à expliquer binaires, et d'une régression polytomique pour les variables à expliquer catégorielles non-binaires (comparaison de la distribution de l'âge parmi les cas de cancer). Il n'y avait pas de procédure de sélection des variables, et les facteurs de confusion potentiels ont été inclus sur la base de connaissance a priori (âge, sexe, aire géographique, médicaments de la sclérose en plaques). L'intervalle de confiance (IC) à 95% des ROR a été calculé. Une valeur de $p < 0.05$ était jugée significative. Pour les médicaments de la sclérose en plaques associés à une surnotification de cancer, des analyses secondaires exploratoires ont été conduites pour les différents types de cancer.

Imputation des données manquantes en base de pharmacovigilance

Les variables cliniquement pertinentes présentant des données manquantes étaient l'âge, le sexe, et le délai d'apparition du cancer. D'autres variables non cliniquement pertinentes présentaient des données manquantes, telles que le type de rapporteur, le type de rapport. Les données manquantes pour l'âge et le sexe étaient associées à plusieurs variables, notamment des variables administratives, les médicaments de la sclérose en plaques, le type de cancer, et ainsi nous avons pu rejeter l'hypothèse de données manquantes complètement aléatoires (*Missing Completely At Random*). Devant la présence de plusieurs variables associées à la présence de données manquantes, nous avons jugé que l'hypothèse de données manquantes de façon non aléatoire (*Missing Not At Random*) était peu probable, et avons donc retenu l'hypothèse d'un mécanisme de données manquantes de façon aléatoire (*Missing At Random*). Sous cette hypothèse, il était possible de réaliser une imputation des données manquantes à l'aide des procédures statistiques disponibles dans la littérature. Toutes les données manquantes ont été imputées, à l'exception du délai d'apparition du cancer, qui manquait dans plus de 70% des cas.

Comme les données manquantes sur l'âge concernaient plus de 5% des rapports, nous avons imputé les données manquantes à l'aide d'une imputation multiple par équations chaînées et spécifications entièrement conditionnelles (*multiple imputation by chained equation and fully conditional specifications*), en utilisant 20 jeux de données imputés et un maximum de 5 itérations par jeu de données. Les variables associées à la présence de données manquantes étaient sélectionnées sur la base d'un coefficient de corrélation entre la variable candidate explicative et la présence de données manquantes dans la variable d'intérêt supérieur à 0.1 (Table supplémentaire méthodologique – A1, retranscrite ci-après). Les variables catégorielles étaient imputées en utilisant une régression polytomique ou logistique. Le modèle d'imputation ne comportait pas de paramètres d'interaction.

Table supplémentaire méthodologique – A1 : Variables prédictives de données manquantes utilisées pour l'imputation multiple par équations chaînées. Un « 1 » traduit l'utilisation de la variable prédictive (en ligne) pour la variable d'intérêt (en colonne)

Variable associée à la présence de données manquantes	Type de rapport	Age	Sexe	Type de rapporteur
Date d'entrée dans la base	1	1	0	1
Type de rapport	0	0	0	1
Aire géographique	0	1	0	1
Première date dans la base	1	1	0	1
Interféron- β	0	0	0	1
Natalizumab	0	0	0	1
Fingolimod	0	1	0	1
Diméthyl fumarate	1	0	0	0
Alemtuzumab	0	0	1	0
Décès	0	1	0	0
Statut du cas mis à jour ou initial	0	1	0	1
Type de rapporteur	1	0	0	0

Les estimations d'effets étaient combinées selon la règle de Rubin.(17,40) Le rapport des analyses avec imputation des données manquantes suivait les recommandations internationales (*Guidelines for reporting analysis potentially affected by missing data*). (18)

b. Résultats

Cohorte de patients traités par médicaments de la sclérose en plaques

Parmi 20,471,248 rapports dans VigiBase®, nous avons identifié 240,993 rapports concernant des médicaments de la sclérose en plaques et rapportant un effet indésirable grave, qui formèrent la cohorte des patients traités par médicaments de la sclérose en plaques (Figure 1 – A1). L'interféron- β était rapporté dans 44% des rapports, le natalizumab dans 15%, le fingolimod dans 15%, le diméthyl fumarate dans 10%, l'acétate de glatiramer dans 10%, le tériflunomide dans 5%, l'alemtuzumab dans 3%, et l'ocrelizumab dans 1%. Certains rapports concernaient plus qu'un médicament de la sclérose en plaques (31,845, 13%). Dans la cohorte des patients traités par médicaments de la sclérose en plaques, les données manquantes affectaient l'âge dans 32% (N = 78,179) et le sexe dans 2% (N = 5,516) des cas. Les détails sur l'imputation des données manquantes sont fournis dans le Supplément. Après imputation, les patients étaient en majorité des femmes (77%), âgés de 45 ans ou plus (61%) (données

additionnelles dans la Table Supplémentaire 1 pour les caractéristiques basales en fonction de la présence de données manquantes).

Association entre cancer et médicaments de la sclérose en plaques

Il y avait 15,966 cas de cancer dans la cohorte des patients traités par médicaments de la sclérose en plaques. En analyse univariée, le diméthyl fumarate, l'interféron- β , et le natalizumab étaient associés à une surnotification de cancer (Table Supplémentaire 2). Après ajustement sur l'âge, le sexe et l'aire géographique, le natalizumab (ROR 1.74, 95% CI 1.63 – 1.87 ; $p < 0.0001$), l'interféron- β (ROR 1.39, 95% CI 1.30 – 1.49 ; $p < 0.0001$), le diméthyl fumarate (ROR 1.35, 95% CI 1.25 – 1.46 ; $p < 0.0001$), et le fingolimod (ROR 1.15, 95% CI 1.06 – 1.24 ; $p < 0.0001$) étaient significativement associés à une surnotification de cancer, tandis que l'acétate de glatiramer, l'ocrelizumab, l'alemtuzumab et le tériflunomide ne l'étaient pas (Figure 2 – A1). La comparaison des résultats avec et sans imputation des données manquantes, avec et sans ajustement est rapportée dans la Table Supplémentaire 2 – A1, retranscrite ci-après.

Table Supplémentaire 2 – A1 : Présentation des résultats avec et sans imputation des données manquantes sur le critère de jugement principal, avec et sans ajustement.

	Reporting Odds-Ratio (Intervalle de confiance à 95%)		
	Ajusté		Non-ajusté
	Avec imputation des données manquantes	Sans imputation des données manquantes	
Interféron-β	1.39 (1.30 – 1.49)	1.42 (1.30 – 1.55)	1.20 (1.16 – 1.24)
Natalizumab	1.74 (1.63 – 1.87)	1.65 (1.51 – 1.80)	1.44 (1.38 – 1.50)
Acétate de glatiramer	0.93 (0.85 – 1.01)	0.94 (0.84 – 1.05)	0.71 (0.67 – 0.76)
Fingolimod	1.15 (1.06 – 1.24)	1.12 (1.01 – 1.25)	0.82 (0.78 – 0.86)
Térfiflunomide	0.59 (0.52 – 0.66)	0.53 (0.46 – 0.61)	0.49 (0.44 – 0.54)
Diméthyl fumarate	1.35 (1.25 – 1.46)	1.24 (1.12 – 1.37)	1.09 (1.04 – 1.15)
Ocrelizumab	0.93 (0.79 – 1.10)	0.83 (0.66 – 1.05)	0.72 (0.62 – 0.84)
Alemtuzumab	0.87 (0.77 – 0.99)	0.91 (0.77 – 1.06)	0.63 (0.57 – 0.71)

Les variations du ROR au fil du temps montraient une augmentation constante du signal pour le natalizumab, un signal constant pour l'interféron- β , un signal variable pour le fingolimod et le diméthyl fumarate (Figure Supplémentaire 1). Les analyses exploratoires par type de cancer pour ces médicaments associés à une surnotification de cancer montraient que les cancers des voies aéro-

digestives supérieures, du sein, urinaires incluant l'appareil génito-urinaire masculin, et du système nerveux central étaient surnotifiés avec le natalizumab, l'interféron- β et le diméthyl fumarate. Le fingolimod était seulement associé à une surnotification de cancers cutanés (Table Supplémentaire 3). Le natalizumab était également associé aux hémopathies malignes. Les analyses de sensibilité sont présentées dans la Table Supplémentaire 2. Dans l'analyse incluant les cas non graves, seul le natalizumab était associé à une surnotification de cancer.

Figure 1 – A1 : diagramme de flux de la sélection des rapports. DMT : *Disease Modifying Therapy* (dans cette version du travail, médicament de la sclérose en plaques), pwMS : *persons with Multiple Sclerosis* (personnes atteintes de sclérose en plaques). Les médicaments de la sclérose en plaques étaient : alemtuzumab, diméthyl fumarate, fingolimod, acétate de glatiramer, interféron-β, natalizumab, ocrélizumab, et tériflunomide.

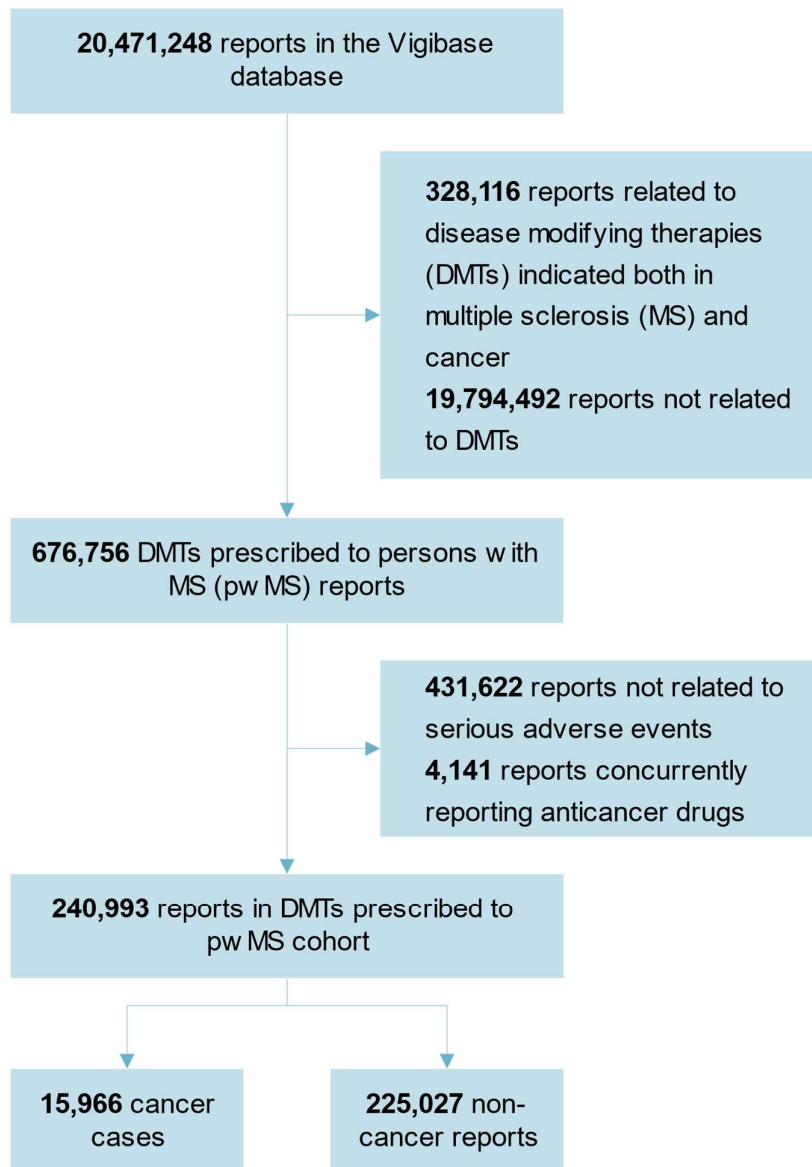
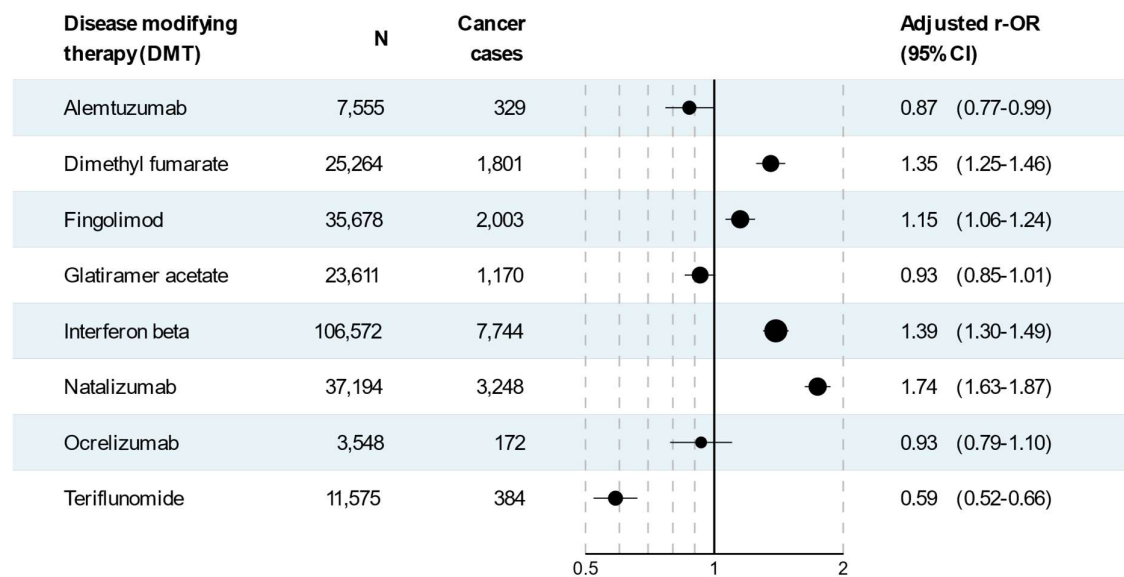


Figure 2 – A1 : Analyse de disproportionnalité pour l'association entre médicaments de la sclérose en plaques (*Disease Modifying Therapy*) prescrits aux personnes atteintes de sclérose en plaques et la notification de cancer. CI : intervalle de confiance (*Confidence Interval*), r-OR : *reporting Odds-Ratio*. Variables d'ajustement : âge, sexe, aire géographique, médicaments de la sclérose en plaques.



Description des cas de cancer rapportés sous médicaments de la sclérose en plaques

Les caractéristiques des cas de cancer pour les quatre médicaments de la sclérose en plaques associés à une surnotification de cancer sont présentées dans la Table 1 – A1. Le natalizumab, l'interféron- β , le diméthyl fumarate et le fingolimod totalisaient 14,211 cas de cancer, dont 79% chez des femmes, et 74% pour des patients âgés de 45 ans ou plus. Les cas de cancer associés au natalizumab, à l'interféron- β , au diméthyl fumarate et au fingolimod survenaient de façon significative chez des sujets plus jeunes que les cas de cancer rapportés avec les autres médicaments hors sclérose en plaques ($p < 0.0001$ pour les quatre médicaments). Le délai d'apparition du cancer était significativement différent entre ces quatre médicaments. Le délai d'apparition du cancer était plus court pour les cas sous natalizumab par rapport aux cas sous fingolimod et interféron- β ($p < 0.0001$ dans les 2 cas), et non différent des cas sous diméthyl fumarate ($p = 0.07$). Le délai d'apparition du cancer était plus long pour les cas sous interféron- β par rapport aux cas sous natalizumab, diméthyl fumarate et fingolimod ($p < 0.0001$ pour tous) (Table 1 – A1). La plus haute proportion de décès parmi les cas de cancer concernaient ceux rapportés sous interféron- β et natalizumab (12.7% et 10.4%, respectivement), tandis que les cas sous diméthyl fumarate et fingolimod avaient un taux de décès plus bas (5.9% et 3.7%, respectivement) (Table 1 – A1). La proportion de décès des cas de cancer associés à ces quatre médicaments de la sclérose en plaques était significativement plus basse que

celle des autres cas de cancer dans VigiBase® (25.5% parmi les 350,347 autres cas de cancer, $p < 0.0001$ pour tous).

Table 1 – A1 : Caractéristiques des cas de cancer rapportés avec les médicaments de la sclérose en plaques dans VigiBase®, parmi les cas graves.

	Diméthyl fumarate	Fingolimod	Interféron-β	Natalizumab
Nombre de cas de cancer	1,801	2,003	7,744	3,248
Source du rapport				
– Notification spontanée	813 (45.1%) [1,801]	1,216 (61%) [1,993]	4,962 (65.1%) [7,617]	1,839 (57.5%) [3,201]
– Etude	933 (51.8%) [1,801]	754 (37.8%) [1,993]	2,598 (34.1%) [7,617]	1,330 (41.5%) [3,201]
– Autres	55 (3.1%) [1,801]	23 (1.2%) [1,993]	57 (0.7%) [7,617]	32 (1%) [3,201]
Age (%)¹				
– < 45 ans	26.8%	38.8%	21.9%	28.9%
– 45-64 ans	58.4%	56.2%	63.7%	59.0%
– 65-74 ans	13.1%	4.6%	12.7%	11.2%
– >75 ans	1.7%	0.4%	1.7%	0.9%
Femmes (%)¹	76.9%	78.1%	80.1%	76.5%
Posologie du médicament (IIQ) [disponibilité]	240mg/day (240-240) [1,291]	0.5mg/day (0.5-0.5) [1,150]	30µg/week (30-30) [4,024]	300mg/months (300-300) [1,705]
Délai introduction du médicament de la sclérose en plaques – apparition du cancer (IIQ) [disponibilité]	13 (5-22) [136]	24 (12-45) [452]	54 (22-100) [1,565]	19 (8-34) [588]
Décès (%)	5.9	3.7	12.7	10.4

IIQ : intervalle interquartile. ¹Données extraites après imputation des données manquantes, il n'est pas possible de calculer des effectifs exacts de cas par tranche d'âge et par sexe.

III. Réintroduction des médicaments en base de pharmacovigilance

a. Matériels et méthodes

Ce travail porte sur la réintroduction des médicaments ICI après un effet indésirable immuno-médié (*immune-related Adverse Effect, irAE*). Brièvement, avant cette étude, les données de réintroduction de ces médicaments étaient limitées à des séries de cas de petite taille, et portaient sur un sous-type spécifique d'ICI.

Design d'étude et sources de données

Nous avons utilisé la version *Extract Case Level* de VigiBase®, la base de pharmacovigilance mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le lecteur est invité à se référer au paragraphe de l'introduction correspondant pour plus de détails (« La base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®, modalités d'accès »). La date d'extraction était fixée au 1^{er} septembre 2019.

Procédures et description de la cohorte de pharmacovigilance

Nous avons inclus tous les cas consécutifs d'irAE associés aux ICI. Les irAE étaient identifiés à l'aide de termes « *Preferred Terms* » du dictionnaire MedDRA, en version 21.1 (Détails dans le Supplément). Les médicaments ICI étaient les anticorps *anti-Programmed Death-1* (anti-PD1) nivolumab, pembrolizumab et cemiplimab, les *anti-Programmed Death Ligand-1* (anti-PDL1) atézolizumab, avélumab et durvalumab, et les *anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (anti-CTLA4) ipilimumab et trémélimumab. Les régimes d'ICI étaient classifiés en monothérapie d'anti-PD1 ou anti-PDL1, monothérapie d'anti-CTLA4, et combinaison d'anti-PD1 ou anti-PDL1 et anti-CTLA4.

Concernant l'irAE initial, nous avons collecté des données administratives (pays, type de rapport, type de rapporteur), démographiques (âge, sexe), sur le médicament et l'irAE (indication du médicament, délai d'apparition de l'irAE, données de réintroduction, gravité de l'effet et critère de gravité, mortalité associée à l'irAE). La version *Extract Case Level* de VigiBase® permettait de collecter l'information de réintroduction du médicament, lorsqu'elle était documentée. Ainsi, nous avons pu identifier, parmi les cas d'irAE, ceux avec réintroduction, et ceux avec réintroduction informative (ceux pour lesquels la notion de récurrence ou non de l'effet après réintroduction était présente). La récurrence était définie par la réapparition du même effet après réintroduction. L'apparition d'un autre irAE après réintroduction a également été collectée, mais seulement à titre exploratoire, dans la mesure où la structure de la base de données ne permettait pas nativement d'accéder à cette information. Les centres de pharmacovigilance peuvent mettre à jour les cas après la première date de notification. Les cas d'irAE étaient ainsi classifiés en initiaux ou mis à jour.

Evènements

Le critère principal était le taux de récurrence du même irAE après réintroduction d'un ICI, parmi les cas avec réintroduction informative. Les critères secondaires incluaient la description des cas avec ou sans réintroduction de l'ICI, l'identification de facteurs associés à la surnotification de récurrence parmi les cas avec réintroduction informative (décrite dans la troisième approche de ce travail), des analyses par type de régime d'ICI (monothérapie d'anti-PD1 ou anti-PDL1, monothérapie d'anti-CTLA4, combinaison d'ICI), et le taux d'occurrence d'un autre irAE suivant la réintroduction parmi les cas avec réintroduction informative.

Analyses statistiques

Taux de récurrence

Il n'y avait pas de méthode de référence pour le calcul du taux de récurrence d'un effet indésirable. Deux options étaient dès lors possible ; la première en se basant sur le nombre total de cas avec réintroduction médicamenteuse, la deuxième en se basant sur le nombre total de cas avec réintroduction informative. La première option n'était pas réalisable, puisqu'un nombre conséquent de cas avec réintroduction ne disposaient pas d'information sur la récurrence ou non de l'effet. Devant une fréquence très élevée de données manquantes (plus de 50%), une procédure d'imputation des données manquantes ne pouvait être envisagée.(18) Dès lors, c'est la deuxième option qui a été retenue.

Le taux de récurrence a été obtenu en divisant le nombre de cas avec une récurrence d'irAE par le nombre de cas bénéficiant d'une réintroduction informative d'ICI, et exprimé sous la forme d'un pourcentage. Le taux de récurrence diffère d'une incidence, en ce qu'il ne s'appuie pas sur le nombre total de patients traités pour un médicament et n'inclut pas la notion de durée de suivi. L'IC à 95% d'une proportion binomiale était estimé à l'aide de la méthode d'Agresti-Coull. Les variables qualitatives étaient rapportées en effectif et pourcentage, les variables quantitatives étaient rapportées en médiane et autres quartiles. Les cas avec ou sans réintroduction étaient comparés à l'aide d'un test du Chi² ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test de Kruskal-Wallis non apparié pour les données quantitatives. Une p-valeur bilatérale < 0.05 était considérée significative.

b. Résultats

Effets indésirables immuno-médiés (irAE)

Parmi les 20,471,248 cas identifiés dans VigiBase®, 24,079 (0.1%) étaient des irAE associés à au moins un ICI (Figure Supplémentaire 1). Le premier irAE associé à un ICI fut enregistré en 2006 (les cas d'irAE sont décrits dans la Table Supplémentaire 1). Le délai médian d'apparition de l'irAE initial s'étendait de 28 (quartiles 16-65) jours pour les myocardites à 112 (40-216) jours pour le diabète (Figure 1 – A2). La plupart des irAE étaient jugés graves (n = 20,190 [85.6%] des 23,578 cas avec données disponibles), et 2,680 rapportaient un décès (11.4% de 23,580 avec données disponibles).

Réintroduction d'un ICI

Parmi les 24,079 cas d'irAE, 6,123 (25.4%) étaient associés à une réintroduction d'ICI (Table 1). La Table Supplémentaire 2 montre les caractéristiques cliniques des irAE initiaux associés à au moins un ICI parmi les cas avec ou sans réintroduction. Pour les patients initialement traités par une combinaison d'ICI (n = 972 [15.9%]), la réintroduction concernait soit une monothérapie d'anti-PD1 ou anti-PDL1 (n = 504 [51.9%]), une monothérapie d'anti-CTLA4 (n = 52 [5.3%]), ou une combinaison d'ICI (n = 416 [42.8%]).

La réintroduction était plus fréquente pour les patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures (cas de réintroduction : n = 132 [2.4%], vs cas sans réintroduction : n = 284 [1.9%]), du rein (538 [10.0%] vs 849 [5.6%]), des voies urinaires (208 [3.9%] vs 334 [2.2%]) et moins fréquent pour ceux présentant un cancer gynécologique (47 [0.9%] vs 245 [1.6%]), pulmonaire (2,099 [38.9%] vs 6,356 [41.9%]), et de prostate (8 [0.1%] vs 93 [0.6%]). De plus, la réintroduction était plus fréquemment rapportée après un irAE endocrinien (réintroduction après un irAE surrénalien : n = 374 [6.1%] vs pas de réintroduction : n = 815 [4.5%], diabète : 245 [4.0%] vs 511 [2.8%], thyroïdien : 779 [12.7%] vs 1,977 [11.0%]) et les uvéites (97 [1.6%] vs 172 [1.0%]), et moins souvent rapportée après une pneumonie and (1,288 [21.0%] vs 4,001 [22.3%]). Les irAE associés à un taux de mortalité élevé dans la littérature (myocardite, irAE neurologiques) étaient présent en proportion non différente parmi les cas avec réintroduction (myocardite : 102 [1.7%], irAE neurologiques : 424 [6.9%]) et sans (myocardites : 345 [1.9%], irAE neurologiques : 1243 [6.9%]). La médiane de délai d'apparition pour chaque irAE était similaire entre les cas avec ou sans réintroduction (Table Supplémentaire 3).

Figure 1 – A2 : Délai d'apparition de l'effet indésirable immuno-médié (*immune-related Adverse Effect*, irAE) initial. Les carrés représentent la médiane, les moustaches représentent l'écart interquartile (IQR) du délai d'apparition de l'irAE, en jours (d, *days*). La taille du carré est log-proportionnelle au nombre de cas.

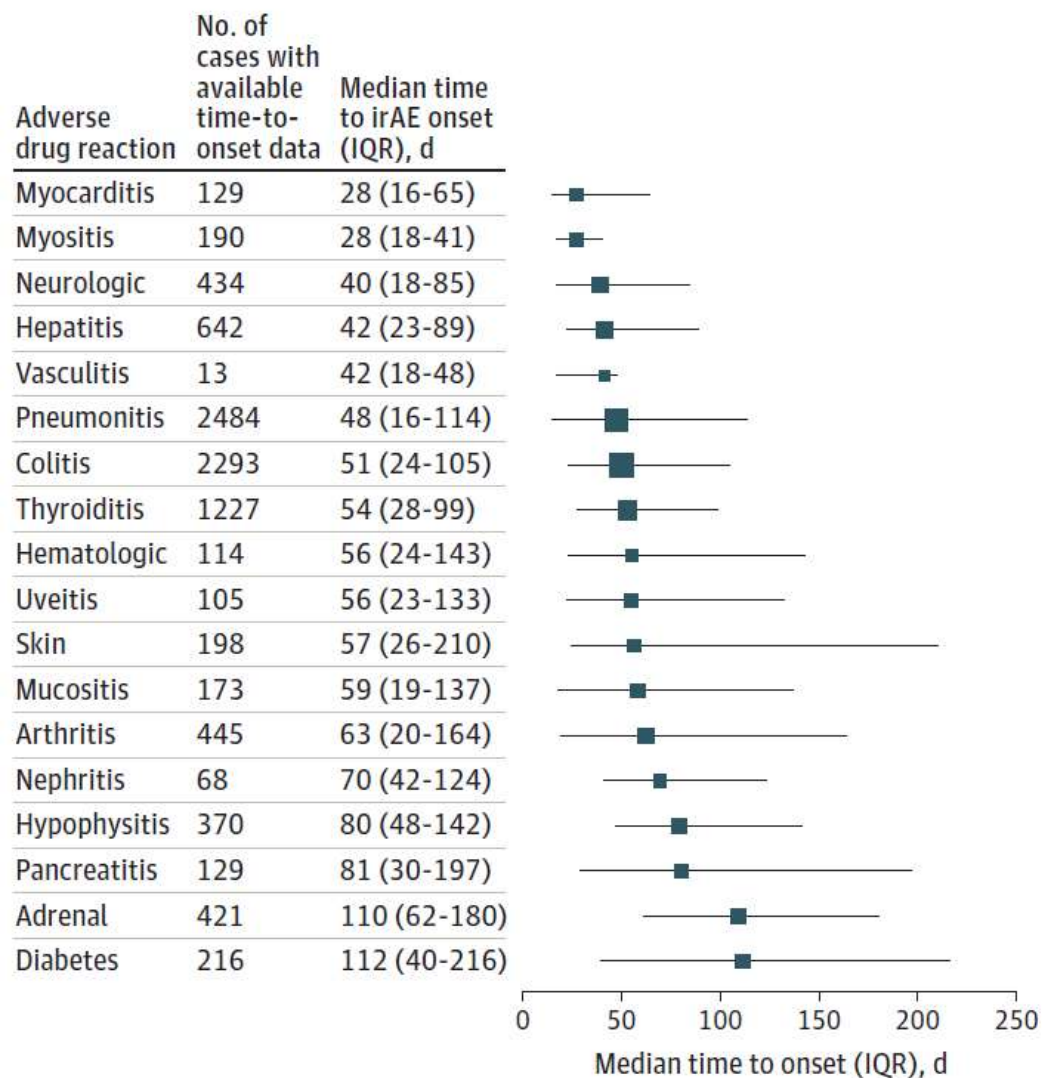
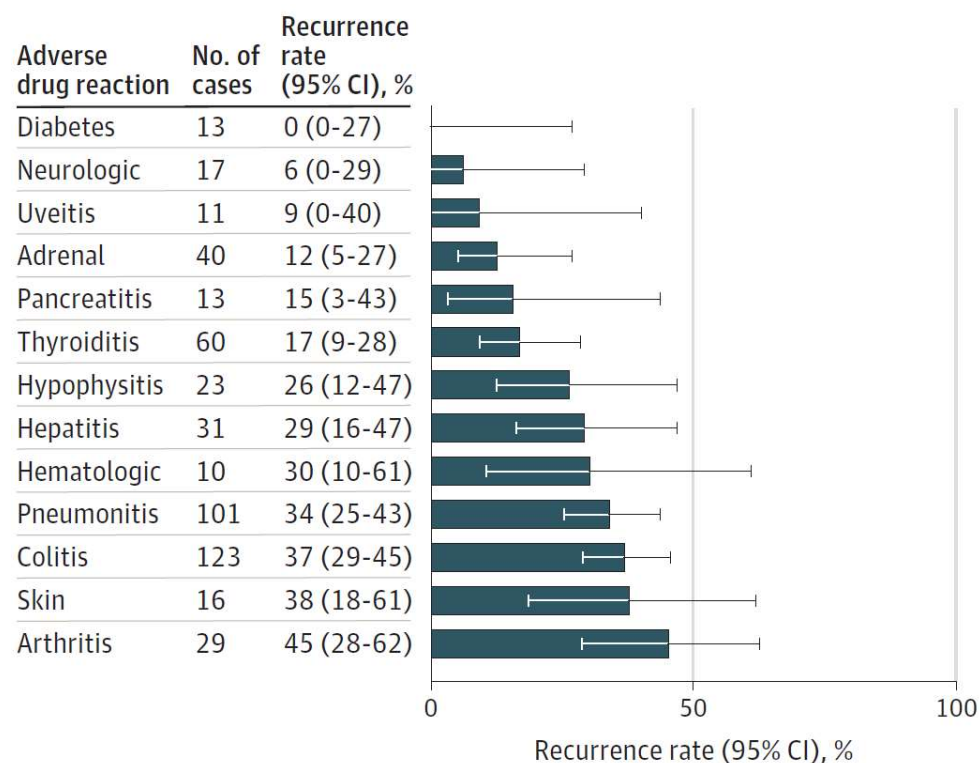


Figure 2 – A2 : Taux de récurrence selon l'effet indésirable immuno-médié initial. CI : intervalle de confiance (*Confidence Interval*)



La réintroduction d'une monothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1 (cas avec réintroduction : n = 4,360 [71.2%] vs sans : n = 12,303 [68.5%]) et d'une combinaison d'ICI (972 [15.9%] vs 2,345 [13.1%]) était plus fréquente que la réintroduction d'une monothérapie d'anti-CTLA4 (791 [12.9%] vs 3,290 [18.3%]) (Table 1 – A2). Les détails sur les 24,079 cas d'irAE stratifiés par régime d'ICI sont donnés dans les Tables Supplémentaires 4 à 6. Les cas avec réintroduction impliquaient plus de cas graves, comparativement aux cas sans réintroduction (5344 [87.3%] vs 14,846 [85.1%]) et moins d'irAE ayant conduit au décès (643 [10.5%] vs 2,037 [11.7%]). La proportion de cas mis à jour était plus haute parmi les cas avec réintroduction comparativement aux cas sans réintroduction.

Taux de récurrence d'un irAE avec réintroduction d'un ICI

Parmi les 6,123 irAE associés à une réintroduction d'ICI, 452 (7.4%) avaient une réintroduction informative (La Table Supplémentaire 7 compare les cas avec des réintroductions informatives ou non). Parmi les cas de réintroduction informative, 130 (28.8%, IC 95% 24.8-33.1) eurent une récurrence de l'irAE initial. Le taux de récurrence stratifié par organe atteint lors de l'irAE initial est présenté dans la Figure 2 – A2. Les myocardites n'étaient récurrentes dans aucun cas parmi les 3 patients, les irAE neurologiques étaient récurrents pour 3 des 19 patients. Le seul cas de vascularite (0.8%) avec réintroduction informative récidiva (Table 2 – A2). Le taux de récurrence était de 28.6% (n = 105 ; IC

95% 24.0-33.2%) après une réintroduction de monothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1, 47.4% (n = 7, ICI95% 24.8-69.6%) après une réintroduction de monothérapie anti-CTLA4 et 43.5% (n = 18 ; IC 95% 29.1-57.8%) après une réintroduction de combinaison d'ICI.

Parmi les cas de réintroduction informative, l'occurrence d'un irAE différent de l'irAE initial après réintroduction a été rapportée dans 20 cas (4.4%) Les colites étaient les plus fréquents irAE, rapportées dans 10 cas (50.0%) (Table Supplémentaire 8)

Le délai médian d'apparition de l'irAE initial était comparable parmi les cas avec et sans récurrence de l'irAE, sauf pour les pneumonies, apparues plus tardivement parmi les cas avec réintroduction (88 [58-178] jours vs 44 [20-90] jours) (Table Supplémentaire 9). Dans une analyse de sous-groupe stratifiée par régime d'ICI (Figure Supplémentaire 2 et Tables Supplémentaires 10 à 12), nous avons extrait les 60 cas avec réintroduction informative après un irAE survenu sous combinaison d'ICI. Parmi ces cas, 29 (48.3%) étaient des réintroductions de monothérapie d'anti-PD1 ou anti-PDL1, 7 (11.7%) des réintroductions de monothérapie d'anti-CTLA4, et 24 (40.0%) une réintroduction de la même combinaison d'ICI. Les pneumonies survenues sous une combinaison d'ICI réapparaissaient après réintroduction dans 85.7% des cas (4 cas sur 4 après réintroduction d'une combinaison, 2 cas sur 3 après réintroduction d'une monothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1) (Table Supplémentaire 13).

Table 1 – A2. Comparaison entre les cas avec ou sans réintroduction de l'ICI après un effet indésirable immuno-médié (*immune-related Adverse Effect*, irAE) sous inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI) (n = 24,079)

Effet indésirable immuno-médié initial (irAE)	Réintroduction de l'ICI après irAE (n = 6,123)	Pas de réintroduction de l'ICI après irAE (n = 17,956)
Inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI)		
Anti-PD-1/PD-L1 seul	4,360 (71.2%)	12,321 (68.6%)
Anti-CTLA-4 seul	791 (12.9%)	3,290 (18.3%)
Combinaison d'ICI	972 (15.9%)	2,345 (13.1%)
Type d'irAE initial		
Surrénalien	374 (6.1%)	815 (4.5%)
Arthrite	491 (8.0%)	1,372 (7.6%)
Colite	1,745 (28.5%)	5,353 (29.8%)
Diabète	245 (4.0%)	511 (2.8%)
Hématologique	92 (1.5%)	268 (1.5%)
Hépatite	473 (7.7%)	1,444 (8.0%)
Hypophysite	353 (5.8%)	1,136 (6.3%)
Mucite	135 (2.2%)	374 (2.1%)
Myocardite	102 (1.7%)	345 (1.9%)
Myosite	152 (2.5%)	455 (2.5%)
Néphrite	78 (1.3%)	198 (1.1%)
Neurologique	424 (6.9%)	1243 (6.9%)
Pancréatite	119 (1.9%)	332 (1.8%)
Pneumopathie	1,288 (21.0%)	4,001 (22.3%)
Cutané	155 (2.5%)	478 (2.7%)
Thyroïdite	779 (12.7%)	1977 (11.0%)
Uvéïte	97 (1.6%)	172 (1.0%)
Vascularite	16 (0.3%)	48 (0.3%)
irAE initial grave	5,344 (87.3%)	14,846 (85.1%)
Décès	643 (10.5%)	2,037 (11.7%)

Anti-PD-1, anti-programmed-death-1 (PD-1) ; anti-PD-L1, anti-programmed-death-ligand-1 (PD-L1) ; anti-CTLA-4, anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; irAE, effet indésirable immuno-médié (immune-related Adverse Effect) ; Un cas peut avoir présenté plusieurs irAE (le total de nombre d'irAE excède le total de cas)

IV. Facteurs associés à la surnotification de récurrence d'un effet ou d'une mortalité liée au médicament

La surnotification de récurrence reprend la question de recherche énoncée dans l'approche « réintroduction des médicaments », c'est-à-dire la réintroduction d'ICI après un irAE.(14) La surnotification de mortalité est étudiée parmi les cas d'événements indésirables rapportés sous *Chimeric Antigen Receptor T Cells anti-CD19* (CART).(21) Les CART sont une nouvelle famille d'immunothérapie où les lymphocytes du patient sont modifiés pour exprimer un anticorps anti-CD19 afin de cibler les cellules tumorales. Les CART sont principalement utilisées en hématologie, pour le traitement de certaines leucémies aiguës et lymphomes, mais leur profil de sécurité n'était connu que par les résultats d'essais de phase 2 non-randomisés. Le protocole pour l'étude CART était prospectivement enregistré sous le numéro NCT04279470.

a. Méthodes

Source de données

Nous avons utilisé la version *Extract Case Level* de VigiBase®, la base de pharmacovigilance mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le lecteur est invité à se référer au paragraphe de l'introduction correspondant pour plus de détails (« La base de pharmacovigilance mondiale VigiBase®, modalités d'accès »). Pour l'étude de sécurité des CART, les cas notifiés entre le 1^{er} janvier 2015 et le 1^{er} mars 2020 ont été analysés.

Variables

Afin de réaliser un modèle de facteurs associés à la surnotification, les variables recueillies étaient les paramètres administratifs (aire géographique, date de notification), démographiques (âge, sexe), liés aux médicaments, aux événements indésirables, et à l'évènement d'intérêt (ici la présence d'une récurrence et la mortalité). Les médicaments CART étaient l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel-T. La mortalité était rapportée de deux façons dans la version *Extract Case Level* de VigiBase®, soit comme étant directement une conséquence de l'évènement indésirable, soit de façon plus globale à l'échelle du cas. Dans ce travail, nous avons modélisé la surnotification de mortalité liée à l'évènement indésirable.

Design

On rappelle que dans cette approche, la disproportionnalité n'a pas été utilisée pour la finalité de détecter de nouveaux signaux de sécurité. Dans le travail sur la réintroduction des ICI après irAE, l'analyse de disproportionnalité n'a été utilisée que pour l'étude des facteurs associés à la

surnotification de récurrence, tandis que dans le travail de sécurité des CART, elle a été utilisée à la fois pour la finalité classique (recherche de signaux de sécurité sous CART) et pour la surnotification de mortalité liée au médicament parmi les cas d'événements indésirables sous CART.

Analyse statistique

Dans les deux cas (surnotification de récurrence et de mortalité), les ROR uni- et multivariés et leur intervalle de confiance étaient calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les p-valeurs étaient obtenues à l'aide d'un test de Wald bilatéral non apparié. Le seuil de significativité était une p-valeur bilatérale < 0.05 .

La procédure de sélection des variables s'est déroulée en deux étapes. D'abord, les variables cliniquement pertinentes ont été ajoutées au modèle. Ensuite, une procédure pas-à-pas a été utilisée pour identifier les prédicteurs principaux de la variable. Ce choix a été motivé par le souhait de diminuer la sensibilité de détection de variables explicatives du modèle et d'augmenter sa spécificité. Autrement dit, le souhait n'était pas d'être exhaustif sur les facteurs identifiés, mais d'améliorer la certitude vis-à-vis de ces facteurs. La procédure de sélection des variables a utilisé le paramètre *Akaike Information Criterion* pour l'analyse de la récurrence, et le *Bayesian Information Criterion* pour l'analyse de la mortalité. Cette différence de paramètre s'explique par la chronologie des analyses et le retour d'expérience : dans la logique de diminuer la sensibilité de la procédure de sélection, nous nous sommes aperçus que le *Bayesian Information Criterion* était plus performant, c'est pourquoi il a été choisi pour le travail sur la surnotification de mortalité avec les CART (réalisé plus tardivement que celui de réintroduction des médicaments sous ICI).(41)

Enfin, l'analyse des facteurs associés à une surnotification de mortalité a été conduite après imputation des données manquantes.

b. Résultats

Facteurs associés à une surnotification de récurrence parmi les cas avec réintroduction informative d'ICI après irAE

La Table 1 – A3 montre les facteurs associés à une surnotification de récurrence parmi les cas avec réintroduction informative. L'analyse univariée ne trouvait pas de lien entre âge, sexe, régime d'ICI et récurrence de l'effet. En revanche, les colites étaient associées à une notification de récurrence plus élevée (ROR 1.77, IC 95% 1.14 - 2.75 ; $p = 0.01$), tandis que les irAE surrénaliens étaient associés à une moindre récurrence (ROR 0.33, IC 95% 0.13 - 0.86 ; $p = 0.03$), comparativement aux autres irAE. En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, le régime d'ICI, le statut mis à jour/initial, le type d'irAE, les variables suivantes étaient associées à un taux plus élevé de notification de récurrence : régime par monothérapie d'anti-CTLA4 (ROR 3.50, IC 95% 1.05 - 11.64 ; $p = 0.04$), l'âge, les colites (ROR 2.99 ; IC 95% 1.60 - 5.59 ; $p < 0.001$), les hépatites (ROR 3.38, IC 95% 1.31 - 8.74 ; $p = 0.01$) et les pneumonies (ROR 2.26, IC 95% 1.18 - 4.32 ; $p = 0.01$).

Table 1 – A3. Facteurs associés à la notification de récurrence du même effet indésirable immuno-médié (*immune-related Adverse Effect*, irAE) parmi les cas avec réintroduction informative

Effet indésirable immuno-médié initial (irAE)	Récurrence après réintroduction de l'ICI (n = 130)	Absence de récurrence après réintroduction de l'ICI (n = 322)	Reporting Odds Ratio (IC 95%)	
Inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI)			Univarié	Multivarié
Anti-PD-1/PD-L1 seul	105 (80.8%)	265 (82.3%)	0.90 (0.54–1.52)	–
Anti-CTLA-4 seul	7 (5.4%)	15 (4.7%)	1.16 (0.46–2.93)	3.5 (1.05-11.64)
Combinaison d'ICI	18 (13.8%)	42 (13.0%)	1.07 (0.59–1.94)	–
Type d'irAE initial				
Surrénalien	5 (3.8%)	35 (10.9%)	0.33 (0.13–0.86)	–
Arthrite	13 (10.0%)	16 (5.0%)	2.12 (0.99–4.55)	–
Colite	47 (36.2%)	78 (24.2%)	1.77 (1.14–2.75)	2.99 (1.60-5.59)
Diabète	0 (0.0%)	13 (4.0%)	–	–
Hématologique	3 (2.3%)	7 (2.2%)	1.06 (0.27–4.18)	–
Hépatite	11 (8.5%)	22 (6.8%)	1.26 (0.59–2.68)	3.38 (1.31-8.74)
Hypophysite	6 (4.6%)	17 (5.3%)	0.87 (0.33-2.25)	–
Mucite	2 (1.5%)	3 (0.9%)	1.66 (0.27–10.06)	–
Myocardite	0 (0.0%)	3 (0.9%)	–	–
Myosite	2 (1.5%)	7 (2.2%)	0.70 (0.14–3.43)	–
Néphrite	4 (3.1%)	4 (1.2%)	2.52 (0.62–10.25)	4.92 (0.94-25.64)
Neurologique	3 (2.3%)	16 (5.0%)	0.45 (0.13–1.58)	–
Pancréatite	3 (2.3%)	11 (3.4%)	0.67 (0.18–2.43)	–
Pneumopathie	36 (27.7%)	67 (20.8%)	1.46 (0.91–2.33)	2.26 (1.18-4.32)
Cutané	6 (4.6%)	10 (3.1%)	1.51 (0.54–4.24)	3.21 (0.81-12.75)
Thyroïdite	11 (8.5%)	50 (15.5%)	0.50 (0.25–1.00)	0.37 (0.12-1.16)
Uvéite	1 (0.8%)	10 (3.1%)	0.24 (0.03–1.91)	3.50 (1.05-11.64)
Vascularite	1 (0.8%)	0 (0.0%)	–	–
irAE initial grave	118 (90.8%)	297 (92.2%)	0.83 (0.4–1.7)	–
Décès	8 (6.2%)	13 (4.0%)	1.56 (0.63–3.85)	–

Anti-PD-1, anti-programmed-death-1 (PD-1) ; anti-PD-L1, anti-programmed-death-ligand-1 (PD-L1) ; anti-CTLA-4, anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; CI, intervalle de confiance (Confidence Interval) ; ICI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire ; irAE, effet indésirable immuno-médié (immune-related adverse effect) ; Un cas peut avoir présenté plusieurs irAE (le total de nombre d'irAE excède le total de cas). Variables d'ajustement : âge, sexe, régime d'ICI, type d'irAE initial, gravité du cas, statut mis à jour du cas

Facteurs associés à une surnotification de mortalité pour les cas d'évènements indésirables sous CART

La Figure 1 – A3 montre les taux de mortalité rapportée pour les principales catégories d'évènements indésirables sous CART.

Après imputation des données manquantes, analyse multivariée et sélection des variables, les facteurs associés à une surnotification de mortalité liée à l'évènement indésirable étaient l'acidose (ROR = 7.4, 95%CI = [2.4 – 23.4]), les accidents vasculaires cérébraux (ROR = 12.2, 95%CI = [4.3 – 35.2]), les infections (fungiques : ROR = 7.4, 95%CI = [3.5 – 15.7], pathogène non spécifié : ROR = 6.6, 95% CI = [3.8 – 11.4], et le choc septique : ROR = 10.7, 95%CI = [2.6 – 45.1]), la lymphohistiocytose hémophagocytaire (ROR = 13.3, 95%CI = [5.5 – 32.3]), et la défaillance respiratoire (ROR = 4.0, 95%CI = [2.3 – 45.1]), Figure 3). Le tisagenlecleucel-T, l'un des deux médicaments CART analysés, était associé à une surnotification de mortalité liée à l'évènement indésirable en analyse univariée (ROR = 2.13, 95%CI = [1.42 – 3.20]) comparativement à l'axicabtagene ciloleucel, mais n'a pas été retenu dans le modèle final. (Table Supplémentaire 5).

Figure 1 – A3 : Mortalité rapportée par classe d'évènement indésirable sous *Chimeric Antigen Receptor T Cells anti-CD19* dans VigiBase® (n = 1,783). Les barres noires montrent la mortalité liée à l'évènement indésirable ; les barres grises montrent la mortalité en présence d'une notification de progression de la néoplasie sous-jacente (*Malignant Neoplasm Progression, MNP*), en l'absence de mortalité liée à l'évènement indésirable ; les barres blanches montrent les autres cas de décès (ou non-spécifiée). ADR : évènement indésirable (*Adverse Drug Reaction*), CRS : syndrome de relargage cytokinique (*Cytokine Release Syndrome*), HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire (*Hemophagocytic LymphoHistiocytosis*).

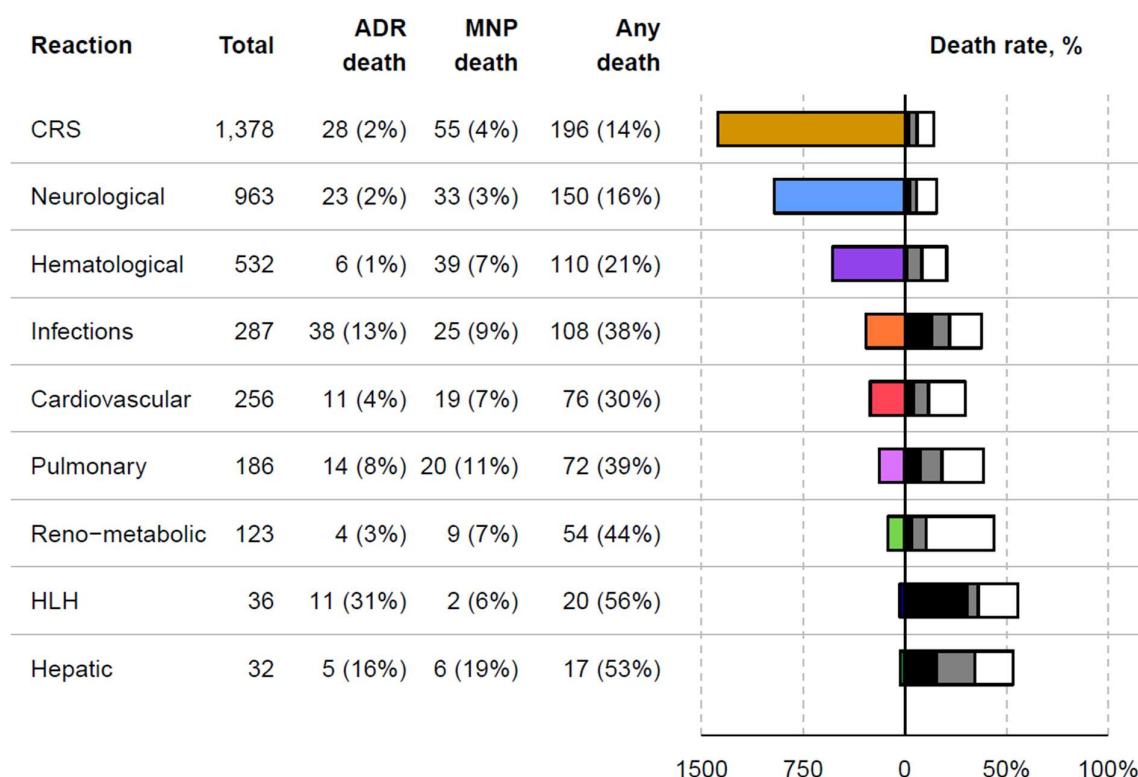
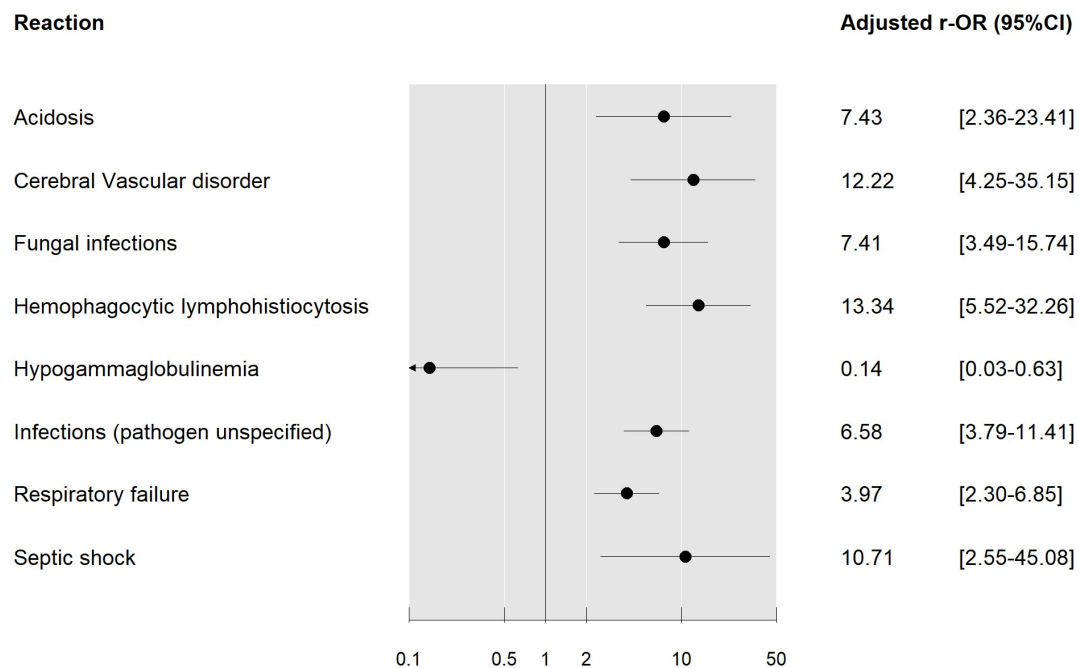


Figure 2 – A3 : Variables associées à une surnotification de mortalité liée à l'évènement indésirable parmi les cas sous *Chimeric Antigen Receptor T Cells anti-CD19* (CART) dans VigiBase®. Les variables candidates pour la procédure de sélection des variables étaient : le type de rapporteur, l'aire géographique, l'année de notification, l'âge et le sexe du patient, le type de médicament CART, l'indication du médicament, la présence d'une progression de la néoplasie sous-jacente, le nombre d'organes atteints (traduit par le nombre de classes rapportées dans le cas), et les évènements indésirables. CI : intervalle de confiance (*Confidence Interval*), r-OR : *Reporting Odds-Ratio*



V. Méta-analyse avec capture élargie des évènements indésirables à l'aide de la base ClinicalTrials.gov

a. Matériels et méthodes

Ce travail porte sur les toxicités cardiovasculaires des ICI. La question des toxicités cardiovasculaires des ICI a été abordée par des études observationnelles, dont des études de pharmacovigilance. Plusieurs toxicités ont été suspectées, notamment les myocardites, péricardites et vascularites.(39) A la date de réalisation de ce travail, il n'y avait aucune méta-analyse de sécurité portant sur l'intégralité du spectre des évènements cardiovasculaire sous ICI. Nous avons donc mené une méta-analyse de sécurité portant sur les essais contrôlés randomisés (ECR) des ICI, afin d'estimer le risque d'évènements cardiovasculaires.

Le protocole d'étude a été enregistré prospectivement dans l'*International Prospective Register of Systematic Reviews* (numéro CRD42020165672) et a été menée selon les recommandations PRISMA (Suppléments de méthode et Table Supplémentaire 1). La table 1 – A4 n'est pas reproduite dans le manuscrit, dans un souci de lisibilité.

Sources de données, stratégie de recherche et extraction des données

Une revue systématique de la littérature a été conduite dans Medline, le *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) et le registre d'études ClinicalTrials.gov jusqu'au 7 avril 2020, à l'aide de termes standardisés détaillés dans le corps de l'article et son supplément. Une surveillance des nouvelles publications a eu lieu jusqu'au 31 août 2020, pour identifier de nouveaux articles ou nouveaux résultats d'étude portant sur les ICI. Les ECR comportant au moins un bras de patients traités par ICI (que ce soit en monothérapie, en combinaison d'ICI ou des ICI associés à d'autres médicaments anticancéreux), chez des patients adultes (plus de 18 ans), pour un cancer et avec des données disponibles sur les évènements cardiovasculaires étaient éligibles à l'inclusion dans notre étude. Les rapports de cas, les séries de cas, les études cas-témoins ou autres études observationnelles, les études mono-groupe et les essais non-randomisés étaient exclus.

Identification exhaustive et pas-à-pas des évènements cardiovasculaires

Nous avons utilisé une méthode exhaustive pas-à-pas pour recenser les évènements cardiovasculaires survenus dans les essais. Cette méthode se base sur l'exploitation rationalisée de toutes les sources de données à disposition, pour un même essai. D'abord, nous avons extrait l'ensemble des termes d'évènements indésirables survenus dans les essais cliniques, à la fois depuis le registre ClinicalTrials.gov, mais aussi depuis les articles publiés et leurs suppléments. Lorsqu'aucune

donnée n'était disponible dans ces sources, nous avons contacté les auteurs correspondants des publications et les sponsors d'étude par mail pour obtenir l'information. Chaque essai inclus a été vérifié, pour éviter les doublons d'étude, et seuls les essais comportant des données de sécurité cardiovasculaire ont été retenus dans l'analyse finale. Tous les événements cardiovasculaires étaient classifiés selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Nous avons traduit ces termes selon le dictionnaire MedDRA (aucune discordance entre CTCAE et MedDRA pour les événements cardiovasculaires recensés). Lorsqu'un événement était présent dans plusieurs sources de données (par exemple ClinicalTrials.gov et le supplément d'un article), nous avons établi une priorisation des sources de données. Ainsi, les données de ClinicalTrials.gov étaient-elles prioritaires sur les données de l'article publié, elles-mêmes prioritaires sur les données des suppléments. Les éventuelles données recueillies des auteurs ou des sponsors étaient prioritaires sur l'ensemble des autres sources de données. Cela était notamment utile en cas de discordance entre les sources de données.

Autres variables, évaluation du risque de biais et de la qualité de l'évidence

D'autres données ont été collectées des essais inclus, notamment le régime d'ICI, le régime du/des bras contrôle(s), l'âge médian (en années), les lignes antérieures de traitements anticancéreux, le schéma d'intervention, la méthode de maintien d'aveugle, la médiane ou moyenne de suivi (en mois), le nombre total de patients inclus.

Deux auteurs ont évalué le risque de biais des essais inclus à l'aide de la checklist du *Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium* (aussi appelée PROTECT), spécifiquement créée pour évaluer le biais pour les méta-analyses de sécurité. En cas de discordance, un troisième auteur était consulté. Le biais de publication était évalué de façon visuelle à l'aide de funnel plot. La qualité d'évidence était évaluée à l'aide du système *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Evènements

L'objectif principal de ce travail était le risque synthétisé de toxicité cardiovasculaire sous ICI (tout régime d'ICI, incluant les monothérapies, combinaisons d'ICI et ICI associés à d'autres thérapies anticancéreuses) comparé aux thérapies anticancéreuses des bras contrôles. Les toxicités cardiovasculaires associées aux ICI furent considérées comme des immunotoxicités cardiovasculaires. Les bras contrôles étaient classés en placebo ou non-placebo. Les médicaments non-placebo comprenaient tout traitement anticancéreux sans ICI, incluant des agents cytotoxiques, des thérapies ciblées (inhibiteurs de kinase, inhibiteur de *Vascular Endothelial Growth Factor*) ou autres

médicaments anticancéreux. Les événements cardiovasculaires étudiés étaient le choc cardiogénique/décès d'origine cardiaque, les troubles conductifs, les arythmies supraventriculaires, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, la dyslipidémie, les valvulopathies et maladies de l'endocarde, les arythmies ventriculaires, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les infarctus du myocarde, les myocardites, les maladies péricardiques, l'hypertension pulmonaire, les Torsades de Pointe/allongement de l'intervalle QT, et la maladie thromboembolique veineuse. Tous les cas de myocardites furent considérés, quelle que soit leur étiologie. Les événements cardiovasculaires étaient regroupés selon une terminologie MedDRA préspecifiée (Supplément méthodologique, Table Supplémentaire 2).

Les objectifs secondaires étaient l'incidence synthétisée des immunotoxicités cardiovasculaires, identifiées dans l'analyse principale, en utilisant tous les ECR, y compris ceux n'ayant qu'un bras ICI; et une analyse post-hoc de risque synthétisé d'événements indésirables cardiovasculaires sous combinaison d'ICI comparée à la monothérapie.

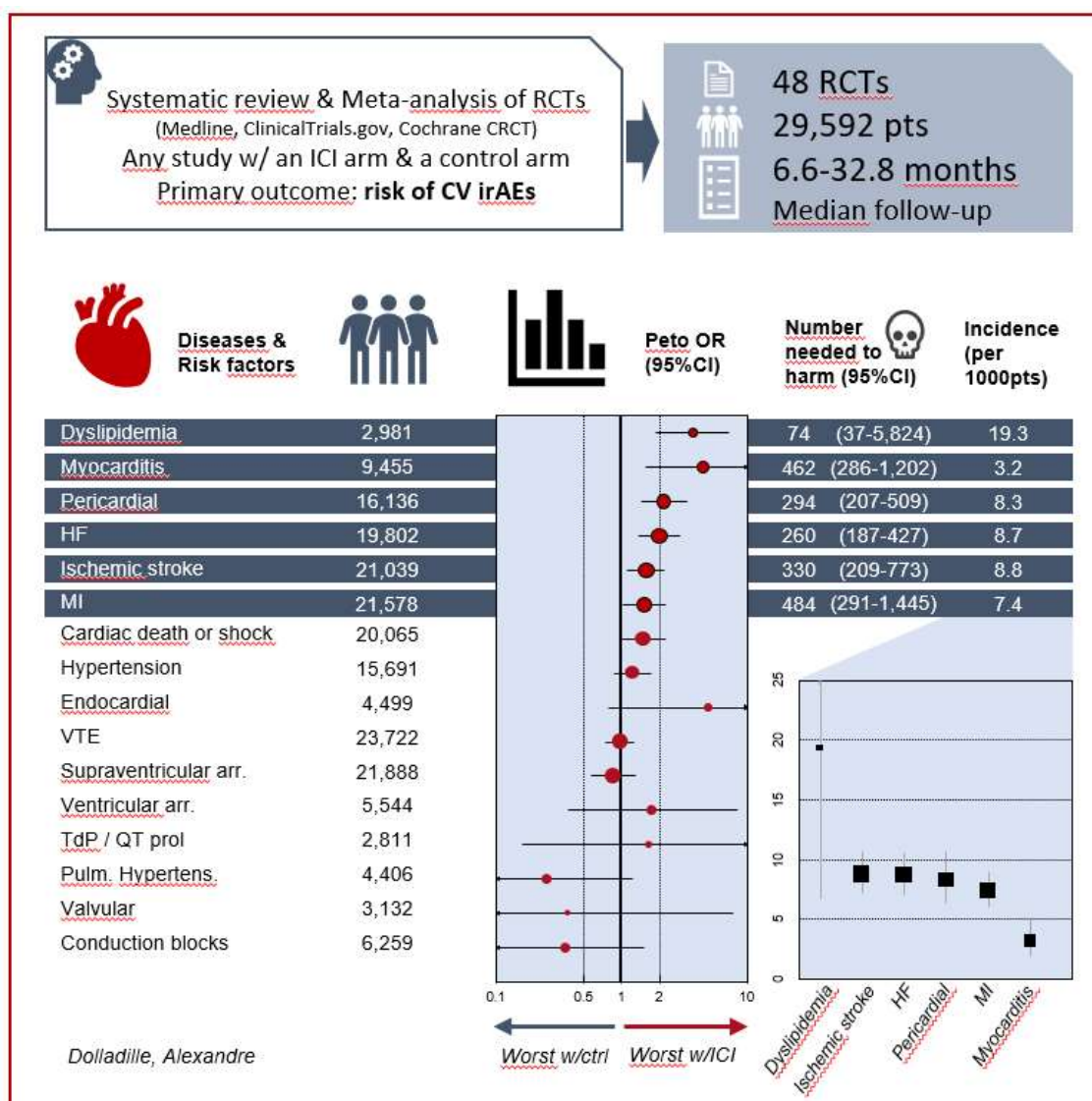
Analyses statistiques

La méta-analyse a été conduite à l'aide d'un modèle à effets aléatoires pour le calcul d'Odds Ratio (OR) selon Peto et leur IC à 95%, qui a été décrite comme la méthode la plus performante en contexte d'événements binaires rares (<1%) par Morton et al.(42) En supposant une incidence faible (<10%) d'immunotoxicité cardiovasculaire, les OR ont été interprétés comme des mesures du risque.(43,44) L'incidence des immunotoxicités cardiovasculaires a été calculée à l'aide d'une transformation logit et une pondération par l'inverse de la variance. Les analyses de sensibilité préspecifiées du critère de jugement principal incluaient l'omission (i) de chaque étude successivement, (ii) des études à forte pondération dans l'analyse (poids > 75^e percentile), (iii) des études de faible effectifs (< 300 patients tout bras confondus), et (iv) des essais jugés à haut risque de biais.

L'hétérogénéité inter-étude a été évaluée à l'aide de l'index d'inconsistance I^2 et le test du χ^2 d'hétérogénéité et sa p-valeur. Une hétérogénéité substantielle était définie par un $I^2 > 50\%$, une hétérogénéité significative par une p-valeur du $\chi^2 < 0.10$, en accord avec le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.(26) Les analyses de sous-groupe pré-spécifiées portaient sur le régime d'ICI, le régime du bras contrôle, le type de cancer, les analyses post hoc portaient sur le délai médian de suivi (incluant une méta-régression linéaire), le tabagisme des participants, le sexe ratio, le stade du cancer. La différence de risque selon la méthode de Mantel-Haenszel et le nombre de sujet nécessaire pour nuire ont été calculés à titre post hoc. Une p-valeur bilatérale < 0.05 du test Z d'effet général ou du test du χ^2 d'analyse de sous-groupe était considérée significative.

b. Résultats

Résumé graphique – A4 : Immunotoxicité cardiovasculaire des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires à partir des essais contrôlés randomisés



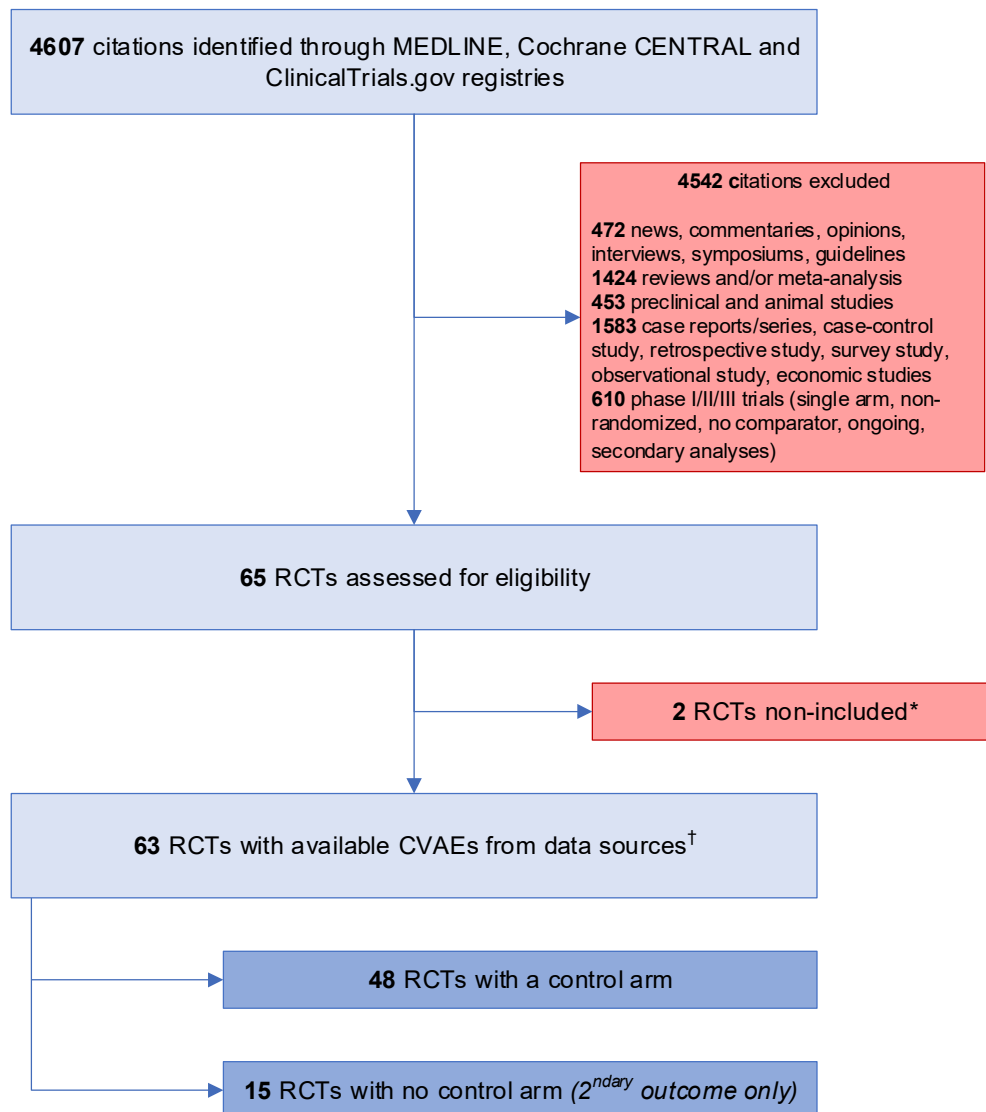
Description des études incluses

Le diagramme de flux PRISMA de sélection des études est présenté en Figure 1 – A4, et la stratégie de recherche en Table Supplémentaire 3. Les caractéristiques des ECR inclus sont présentées dans la Table 1 – A4. Soixante-trois ECR rapportés entre 2010 et 2020 (45 ECR de phase 3, 18 ECR de phase 2 ; 13 ECR contre placebo et 50 contre autres témoins) et avec des données disponibles pour les évènements cardiovasculaires étaient éligibles pour notre étude. Ces 63 ECR étaient enregistrées sous 57 numéros uniques sur ClinicalTrials.gov (2 numéros utilisés pour plus d'un ECR). Neuf ECR avaient plus de deux groupes. Le risque de biais pour chaque étude est présenté en Table Supplémentaire 4.

D'après GRADE, la qualité d'évidence était haute pour le critère de jugement principal (Table Supplémentaire 5).

Parmi les 63 ECR, 48 avaient un bras comparateur sans ICI et étaient utilisées pour l'analyse principale (risque d'évènements cardiovasculaires sous ICI). Parmi ces 48 ECR, 9 avaient plus de deux groupes. Il y avait 29,592 patients adultes inclus dans ces études, parmi lesquels 17,199 étaient recrutés dans un groupe traité par ICI (58.1%) et 12,393 étaient dans un groupe contrôle (41.9%). L'âge moyen variait de 51 à 74 ans et le suivi médian variait de 6.6 à 32.8 mois (disponible pour 30 ECR). L'ICI administré (que ce soit en monothérapie, en association avec une autre thérapie anticancéreuse non ICI) était le pembrolizumab dans 31.2%, le nivolumab dans 25.0%, l'atézolizumab + durvalumab dans 10.4%, l'ipilimumab dans 10.4%, l'avélumab dans 8.3%, et le trémélimumab dans 2.1% des études. Les bras ICI pouvaient être : monothérapie d'ICI (41/48 ECR), combinaison d'ICI (nivolumab + ipilimumab ou durvalumab + trémélimumab, 5/48 ECR), une monothérapie d'ICI associée à une chimiothérapie cytotoxique (7/48), une monothérapie d'ICI associée à une thérapie ciblée (3/48), et une monothérapie d'ICI et une autre thérapie anticancéreuse non mentionnée précédemment dans un ECR. Le cancer bronchique non à petites cellules et le mélanome étaient les cancers les plus fréquents, dans 37.5% (18/48) et 10.5% (5/48) des cas, respectivement.

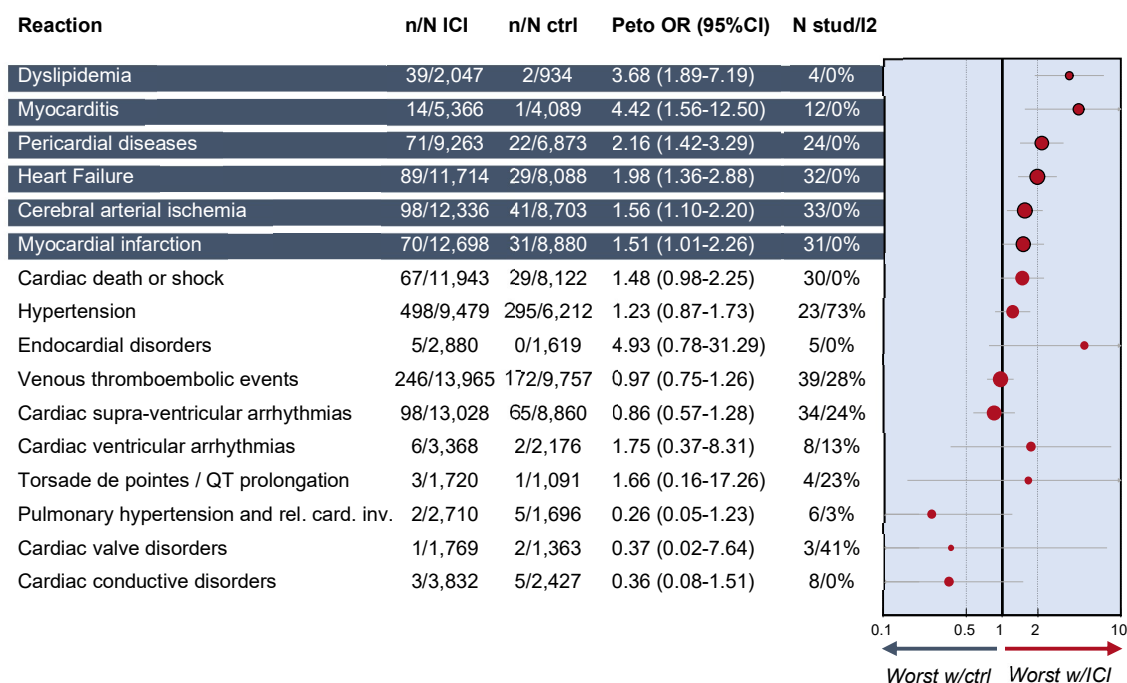
Figure 1 – A4 : Diagramme de flux PRISMA pour la revue systématique et méta-analyse à partir de ClinicalTrials.gov, Medline, Cochrane CENTRAL jusqu'au 7 avril 2020. Surveillance active jusqu'en aout 2020. CVAE : évènements indésirables cardiovasculaires (*CardioVascular Adverse Events*), ICI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire, PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ; RCTs : essais contrôlés randomisés (*Randomized Controlled Trials*). * NCT02685059 (ECR contre placebo sans données disponibles sur ClinicalTrials.gov ou dans les publications) et NCT00527735 (ECR contre placebo avec administration séquentielle d'ICI et de placebo dans chaque groupe). †Incluant 55 ECR avec CVAE disponibles depuis ClinicalTrials.gov et 8 ECR additionnels avec données des CVAE recueillis durant la surveillance active.



Risque d'évènements cardiovasculaires associés aux ICI

La Figure 2 – A4 et le résumé graphique – A4 montrent que les ICI augmentent significativement le risque de 6 immunotoxicités cardiovasculaires, incluant les myocardites (Peto OR : 4.42, IC 95% : 1.56 – 12.50, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$), les dyslipidémies (Peto OR : 3.68, IC 95% : 1.89 – 7.19, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.66$), les maladies péricardiques (Peto OR : 2.16, IC 95% : 1.42 – 3.29, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.49$), l'insuffisance cardiaque (Peto OR : 1.98, IC 95% : 1.36 – 2.88, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.74$), les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (Peto OR : 1.56, IC 95% : 1.10 – 2.20, $P = 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.63$), et les infarctus du myocarde (Peto OR : 1.51, IC 95% : 1.01 – 2.26, $P = 0.047$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.96$). Les analyses de sensibilité étaient consistantes avec le résultat principal (Table Supplémentaire 6). Dans une analyse post-hoc, la combinaison d'ICI était associée à un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral que la monothérapie d'ICI, et à une augmentation non significative des risques d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de myocardite, et de maladies péricardiques (Figure Supplémentaire 1). Le funnel plot pour l'analyse principale ne suggérait pas de biais de publication (Figure Supplémentaire 2). Les analyses de sous-groupe par type de cancer, régime d'ICI, type de traitement contrôle, durée médiane de suivi, usage de tabac, sexe ratio, âge et stade de cancer sont présentées dans la Table Supplémentaire 7. Il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes, sauf pour l'insuffisance cardiaque, qui était plus fréquemment observée dans les ECR avec un âge moyen < 61.5 ans, comparées aux ECR avec un âge moyen > 61.5 ans. Il n'y avait pas d'interaction entre durée de suivi et rapport d'évènements cardiovasculaires (Figure Supplémentaire 3). Les analyses post-hoc basées sur la différence de risque sont montrées dans la Table Supplémentaire 8.

Figure 2 – A4 : Forest plot du risque synthétisé d'effets indésirables cardiovasculaires sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire vs contrôle dans les essais cliniques randomisés. n/N exprime le nombre d'évènement (n) par rapport au nombre de patients (N) dans chaque groupe. La taille du cercle est proportionnelle au nombre d'études utilisées pour estimer l'Odds-Ratio (OR) de Peto. CI : intervalle de confiance (*Confidence Interval*), ICI : Inhibiteur de point de Contrôle Immunitaire, N_{stud} : nombre d'études (*Number of studies*).

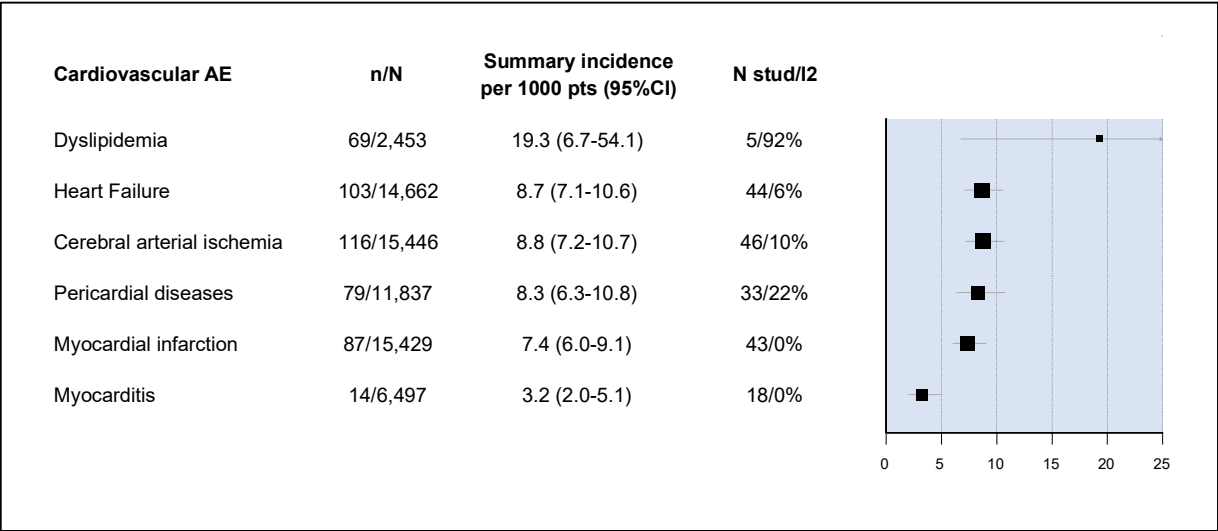


Incidence des immunotoxicités cardiovasculaires

Il y avait 32,518 patients inclus dans les 63 ECR, parmi lesquels 20,125 (61.9%) étaient traités par ICI, et 12,393 (38.1%) étaient dans des groupes contrôles. L'âge moyen variait de 49 à 74 ans (disponible pour 55 ECR) et le suivi médian variait de 3.2 à 33.8 mois. Les ICI administrés (monothérapie d'ICI, ICI associé à une autre thérapie anticancéreuse) étaient le nivolumab dans 31.7%, le pembrolizumab dans 30.2%, l'atézolizumab et durvalumab dans 11.1%, l'ipilimumab dans 7.9%, l'avélumab dans 6.4% et le trémélimumab dans 1.6% des études. Les bras contenant des ICI étaient des monothérapies d'ICI dans 55/63 ECR, une combinaison d'ICI dans 16/63, une monothérapie d'ICI associée à une chimiothérapie cytotoxique dans 8/63, une monothérapie d'ICI associée à une thérapie ciblée dans 6/63, et une monothérapie d'ICI associée à une autre thérapie anticancéreuse dans 1/63 ECR. Le cancer bronchique non à petites cellules et le mélanome étaient les cancers les plus fréquents, dans 28.6% (18/63) et 12.7% (8/63) des études, respectivement.

L'incidence des 6 immunotoxicités cardiovasculaires identifiées dans l'analyse principale a été calculée à partir des 63 ECR, et s'étendait entre 3.2 (IC 95% 2.0 – 5.1, $I^2 = 0\%$) pour la myocardite à 19.3 (6.7 – 54.1, $I^2 = 92\%$) pour les dyslipidémies pour 1000 patients, pour une durée médiane de suivi allant de 3.2 à 33.8 mois (disponible dans 35 ECR) (résumé graphique – A4, Figure 3 – A4).

Figure 3 – A4 : Incidence synthétisée des immunotoxicités cardiovasculaires associées aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (pour 1000 patients). n/N exprime le nombre d’évènement (n) par rapport au nombre de patients (N) traités par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. La taille du carré est proportionnelle au nombre d’études utilisées pour estimer l’incidence. CI : intervalle de confiance (*Confidence Interval*), AE : effet indésirable (*Adverse Effect*), N stud : nombre d’études (*Number of studies*).



VI. Discussion

La pharmacovigilance s'attache à mieux comprendre le médicament, en particulier sa sécurité qui est imparfaitement évaluée lors des phases de développement précédentes du médicament. Pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie fournissent des données cruciales pour guider les recommandations de bon usage du médicament dans notre société. Nous avons exploré deux sources de données majeures en pharmacologie au cours de ce travail.

Dans les bases de pharmacovigilance, il est possible de limiter les biais de confusion affectant les estimations de disproportionnalité à l'aide de modèles statistiques, en prenant en compte les particularités de la question de recherche. La performance de l'analyse ajustée a été étudiée à plusieurs reprises. Une analyse de disproportionnalité utilisant une régression logistique avec procédure de sélection des variables par seuillage a été comparée à l'estimation classique, non ajustée.(45) Il en résulte que cette méthode pouvait diminuer le nombre de faux positifs et négatifs, mais était également susceptible de ne pas détecter des associations médicament – effet indésirable déjà connues. Enfin, le manque de transparence de la procédure de sélection des variables était mentionné comme un frein à l'utilisation en routine de cette technique.(45) L'utilisation d'un ajustement par stratification des résultats d'*Information Component* a également été testée à large échelle dans VigiBase®.(11) Les variables d'ajustement étaient des paramètres démographiques tels que l'âge, le sexe des patients, et l'aire géographique. Malgré des performances de détection légèrement supérieures à celle de l'analyse non ajustée, la même tendance à la sous-détection de signaux de sécurité était pointée du doigt.(11) On note dans les deux cas que les paramètres utilisés pour ajuster les résultats étaient nécessairement des paramètres génériques, utilisables dans toutes les circonstances cliniques (âge, sexe du patient). A grande échelle, la démonstration de supériorité d'une méthode ajustée sur un set de variable spécifiquement adapté à la question de recherche paraît délicate. En effet, chaque question de recherche présente ses propres spécificités et le protocole d'étude est toujours adapté, non seulement dans les paramètres de confusion potentiels, mais également dans le choix des médicaments comparateurs, dans les dates de requête, etc. Sur 100 études de disproportionnalité publiées dans Medline, une revue de littérature dénombrerait pratiquement autant de protocoles d'études différents.(46) Cependant, une analyse ajustée donne une meilleure lisibilité clinique aux résultats, car les paramètres d'ajustement réfèrent aux mêmes caractéristiques que les paramètres d'ajustement des études de cohorte plus classique (comorbidités, traitements, etc.). A l'échelle d'une seule étude, on constate des variations parfois importantes dans la direction et la magnitude de l'effet avec et sans ajustement. Par exemple, dans notre étude portant sur notification de cancer et médicament de la sclérose en plaques, le fingolimod voyait son signal

inversé après ajustement.(13) Nous avons déjà fait ce constat dans un précédent travail portant sur médicaments anticancéreux et notification de fibrillation atriale dans VigiBase® où, sur 19 médicaments avec un signal significatif après ajustement, seulement 16 l'avaient également en analyse non ajustée.(47)

La place de l'analyse ajustée, comparativement aux autres méthodes de détection du signal, est un sujet de débat. Dans une revue de littérature des méthodes de détection de signal de sécurité du médicament, plus de 15 approches ont été identifiées, englobant à la fois des méthodes de disproportionnalité et des techniques utilisées en pharmaco-épidémiologie.(48) Il était relevé que comparer les résultats des méthodes de détection, elles-mêmes évaluées dans plusieurs schémas d'étude différents était délicat. Des méthodes de pharmaco-épidémiologie classiques pouvaient avoir une supériorité sur la disproportionnalité, en particulier les analyses asymétriques de séquence.(48) Une autre comparaison de 10 méthodes de disproportionnalité, incluait des procédures avec apprentissage neuronal, des analyses ajustées et non-ajustées et des approches utilisées en génomique. L'analyse ajustée, était étudiée par trois modèles : une régression logistique, une régression combinée à un seuillage par Gamma-Poisson, et une simulation par chaîne de Monte Carlo. La régression logistique offrait les moins bonnes performances parmi ces trois modèles, tandis que les deux autres offraient des performances variables, selon que l'on favorisait la sensibilité ou la spécificité.(7) Il faut cependant noter que la régression logistique n'utilisait ni les paramètres démographiques usuels (âge, sexe), ni des paramètres spécifiques à la question de recherche, mais seulement un ensemble de médicaments, ce qui paraît peu pertinent pour le traitement d'une problématique donnée. Dans cette étude, la méthode la plus performante était la *Bayesian confidence propagation neural network*, mais il était souligné que certaines méthodes étaient plus performantes selon que l'on souhaitait augmenter la sensibilité ou la spécificité.(7) Enfin, une comparaison des performances des analyses stratifiées, ajustées et basiques (ni stratifiée ni ajustée) au sein de plusieurs bases de vigilance montrait une supériorité en terme de sensibilité et précision de l'analyse ajustée sur les deux autres.(12)

Des méthodes correctives de l'analyse de disproportionnalité ont également été proposées, notamment concernant le biais de compétition. Le biais de compétition survient lorsqu'un effet indésirable est fréquemment notifié avec un ou plusieurs autres médicaments que le médicament d'intérêt, pouvant entraîner une sous-estimation du signal de disproportionnalité, donc possiblement le risque de faux négatifs.(9) Ainsi, des méthodes écartant les paires médicament – effet indésirable connus pour être fréquemment notifiés ont été développées, retrouvant le plus souvent une amélioration des performances de détection, notamment une augmentation de la sensibilité à la détection de potentiels nouveaux signaux, mais pour un nombre limité de situations cliniques.(49–51)

Par ailleurs, il a également été proposé d'utiliser le délai d'apparition de l'effet comme un indice de disproportionnalité. Cette approche, plus originale, propose de comparer la distribution des délais de survenue d'un effet sous un médicament avec les délais de survenue de ce même effet avec les autres médicaments, et des autres effets sous le médicament d'intérêt.(52,53) Cette approche n'a cependant pas fait l'objet d'une évaluation à grande échelle. Une autre approche originale récente proposait de calculer plusieurs indices de disproportionnalité simultanément, dans plusieurs conditions (de date, d'aire géographique) et montrait que le signal avait plus de chance d'être un vrai positif lorsque le nombre d'indices positivement significatifs augmentait. De là, la proposition d'avoir des analyses de sous-groupe et/ou de sensibilité de l'analyse principale afin d'améliorer la robustesse des résultats.(54)

L'imputation des données manquantes permet, lorsque les conditions méthodologiques sont réunies, de raffiner les résultats de la disproportionnalité ajustée. Cela permet d'ailleurs de contourner la problématique de l'analyse en *complete case* en présence de données manquantes.(9) Dans notre travail dans VigiBase® sur notification de cancer et médicaments de la sclérose en plaques, la proportion de données manquantes était d'environ 30% pour l'âge et 2% pour le sexe. La proportion totale de cas initialement exclus de l'analyse multivariée était donc proche d'un tiers, si l'on considère toutes les variables avec données manquantes. Malgré ce nombre conséquent de cas réintégrés dans l'analyse, nous n'avons observé qu'un effet modeste de la correction de l'estimation liée à cette méthode (Table Supplémentaire 2 – A1). La possibilité que ce résultat soit observé grâce à un mécanisme *Completely At Random* des données manquantes était cependant peu probable, d'après notre analyse, car de nombreuses associations étaient retrouvées pour les variables avec données manquantes (Table Supplémentaire Méthodologique – A1). Par ailleurs, restaurer la puissance de l'analyse, capacité offerte par l'imputation des données manquantes, dépend fortement de la population de cas étudiés dans la base. En effet, une analyse de disproportionnalité implique facilement plusieurs millions d'ICSR. Si l'effet lui-même est relativement fréquent, la puissance ne sera vraisemblablement pas le facteur limitant de l'analyse. Il n'existe pas d'évaluation en base de pharmacovigilance de l'intérêt d'utiliser les procédures d'imputation des données manquantes. En revanche, une étude a évalué l'apport de cette procédure dans des cohortes multinationales populationnelles de sécurité du médicament sur dossiers de soins électroniques. Il en résulte que l'analyse en *complete case* peut affecter de façon substantielle les estimateurs de risque, possiblement car le mécanisme de données manquantes n'était pas *Completely At Random*.(55) Le mécanisme de données manquantes, point crucial pour pouvoir réaliser une procédure d'imputation, reste toujours difficile à trancher en pratique. Ainsi, malgré l'apport statistique indéniable de l'imputation des données manquantes, son implémentation en routine est questionnable : Les procédures étant

lourdes à la fois en temps humain et en temps de calcul pour les machines. Ce problème est d'autant plus important lorsque l'on travaille à l'échelle de la base mondiale de pharmacovigilance dans son entier, puisque le nombre de cas dépasse actuellement les 20 millions.(5)

En onco-pharmacologie, la question de la réintroduction du médicament est particulièrement importante. Certains médicaments comme les ICI entraînent un tel gain en termes de survie pour les patients que poser une contre-indication peut être une réelle perte de chance. Obtenir des données de vraie vie chiffrées sur la sécurité après réintroduction prend tout son sens et permet de guider le clinicien dans sa décision à l'échelle de l'individu, ce d'autant plus que les informations tirées des cohortes de vie réelle sont très limitées.(56) Notre travail est le premier cas d'utilisation de ces données de réintroduction. On note que parmi les 6,123 cas ayant bénéficié d'une réintroduction d'ICI, moins de 10% (452) étaient qualifiés d'informatifs, c'est-à-dire porteurs de l'information sur le devenir du patient et de la réintroduction. Il faut souligner ici la perte conséquente d'information, probablement multifactorielle. D'abord, le patient peut être perdu de vue ou décédé avant que l'on sache si l'effet indésirable a récidivé. Ensuite, le cas peut ne pas avoir été suivi par le système de pharmacovigilance en place dans le pays de notification, entraînant également une censure. L'information peut être en cours d'acheminement depuis un système de pharmacovigilance local vers la base mondiale. Une particularité des irAE sous ICI est qu'ils peuvent affecter plusieurs organes chez un même patient. Ainsi, si un autre irAE est apparu après réintroduction, l'information n'est pas enregistrée dans VigiBase®. Pour limiter cette perte d'information, il est théoriquement possible d'utiliser une procédure d'imputation des données manquantes. Il est cependant déconseillé de recourir à ces procédures quand la proportion de données manquantes dépasse un certain seuil, fixé empiriquement aux alentours de 50%.(18) Il faut par ailleurs souligner que malgré cette grande attrition, VigiBase® a permis de colliger près de 4 fois plus de cas que les plus grandes séries internationales à date.(56–58) L'opportunité de pouvoir décrire le devenir de plus de 400 patients s'est avérée un gain majeur pour la communauté scientifique. Comparativement à ces études, la quantité de données cliniques dans les cas VigiBase® est cependant limitée. Ainsi, en dehors du délai d'apparition de l'effet initial et de l'existence d'une récurrence du même effet, il n'était pas possible d'obtenir une caractérisation très poussée de chaque cas.

Concernant le taux de récurrence lui-même, il existe un biais de sélection qui s'apparente à un biais de participation : la présence d'une récurrence de l'effet rend plus probable la notification de récurrence, dans la mesure où il s'agit d'un critère fort en faveur de l'imputabilité du médicament pour l'effet indésirable. Ce biais conduit vraisemblablement à une surestimation du taux de récurrence. Il est aussi important de noter que certains effets sont très peu susceptibles de récidiver, car entraînant

des dommages irréversibles. C'est le cas notamment du diabète auto-immun, ou d'autres cas endocrinologiques tels que les hypophysites ou les thyroïdites.

La sécurité n'est cependant qu'un aspect parmi plusieurs de la réintroduction des médicaments. Une méta-analyse mono-groupe d'efficacité après réintroduction des ICI estime que la survie globale serait en moyenne de 15.6 mois (étendue de 5.1 à 39 mois) dans ce contexte.(19) L'utilisation de médicaments immunosuppresseurs pour traiter les irAE, conceptuellement antagonistes des ICI, est également un véritable enjeu pour le pronostic des patients.

L'analyse de disproportionnalité ajustée pour étudier des événements autres que l'évènement indésirable en lui-même n'est pas décrite dans la littérature. Parfois, la disproportionnalité est utilisée non pas pour détecter un signal d'un médicament, mais pour comparer le profil de sécurité de deux ou plusieurs médicaments.(59) Il existe également des cas de comparaison non ajustée de la mortalité notifiée entre plusieurs événements indésirables.(39) L'absence d'étude de surnotification de récurrence peut facilement s'expliquer par le fait que l'information n'est présente que dans la version *Extract Case Level* de *VigiBase®* et que cette version elle-même est peu exploitée. L'analyse de surnotification de mortalité est possible depuis les extractions *Vigilyze* ou le contact direct avec *Uppsala Monitoring Centre*. Cependant, elle nécessite un haut niveau de compréhension de la structure des données et le message clinique peut être difficile à faire passer à la communauté scientifique, quand la disproportionnalité « classique » est déjà si souvent mal comprise. De plus, la quantité importante de données manquantes sur des paramètres fondamentaux tels que l'âge et le sexe pouvait être un frein à son utilisation, en l'absence d'imputation des données manquantes.

Lorsque l'on étudie la récurrence ou la mortalité en base de pharmacovigilance, la même précaution d'interprétation est requise qu'avec la disproportionnalité classique. La disproportionnalité expose des contrastes entre plusieurs médicaments et/ou effets indésirables. Ainsi, si l'on étudie un panel d'effets indésirables, dont certains sont naturellement à faible risque de décès, les autres effets seront associés à une surnotification de mortalité. Par exemple, si l'on compare la notification de mortalité après une hypogammaglobulinémie et après un choc septique. Dans un cas, il s'agit d'une anomalie biologique isolée possiblement asymptomatique, dans l'autre, le diagnostic même suggère une particulière gravité. Il s'agit d'un biais qui s'apparente à un biais d'indication, à ceci près que ce n'est pas le médicament prescrit, mais le diagnostic qui est posé chez des patients à risque différentiel de présenter l'évènement. La même observation peut être faite lorsque l'on analyse la surnotification de récurrence. Pour limiter l'impact de ce biais de confusion que l'on pourrait nommer biais de diagnostic, on peut recourir à l'analyse ajustée pour contrôler un certain nombre d'autres facteurs de confusion. Il est également souhaitable d'inclure plusieurs cas ayant la même exposition d'intérêt et d'avoir une mesure uniforme de l'évènement d'intérêt. Ce dernier point est particulièrement difficile

à obtenir dans Vigibase®. D'autres pistes sont envisageables, notamment l'utilisation d'un score de propension, ou d'un score de risque de l'évènement.(60)

La méta-analyse de sécurité se distingue à plusieurs égards de la méta-analyse d'efficacité classique. A l'étape de la construction de la stratégie de recherche, il est conseillé pour la méta-analyse d'efficacité de croiser des domaines, concepts médicaux se référant d'une part au médicament étudié, d'autre part à l'effet recherché. Les domaines seront utilisés pour lire les titres et résumés des articles afin d'identifier ceux traitant de la question d'intérêt. Par exemple, pour tester l'efficacité des médicaments anti-aldostérone dans l'insuffisance cardiaque, un domaine portant sur les médicaments anti-aldostérone, et un autre sur l'insuffisance cardiaque seront combinés pour conduire la recherche dans les bases telles que Medline. En méta-analyse de sécurité, l'évènement indésirable est rarement mentionné dans le titre ou le résumé de l'ECR d'efficacité, à moins qu'il ne soit particulièrement connu. Dans cette dernière situation, l'intérêt même de réaliser une méta-analyse de sécurité est questionnable. Lorsque l'évènement est peu fréquent ou non connu, il ne faut utiliser qu'un seul domaine de recherche, relatif au médicament, ce qui peut conduire à un nombre élevé de références obtenues par la requête.

Lors de l'extraction des données, la majorité des évènements indésirables n'est pas rapportée dans le manuscrit publié d'une étude. Grâce à l'évolution réglementaire de 2009, l'ensemble de ces effets doit désormais être rapporté dans ClinicalTrials.gov.(32) Plusieurs travaux notent cependant des discordances entre les données publiées dans le manuscrit et sur ClinicalTrials.gov. Ainsi, parmi 110 études tirées au sort parmi des essais de phase 3 ou 4 dans ClinicalTrials.gov, 38 études étaient discordantes dans le recensement des évènements indésirables graves, avec plus d'évènements recensés dans ClinicalTrials.gov que dans les manuscrits dans 87% des cas.(34) Nous avons pu constater cet écart dans notre travail de méta-analyse de sécurité. Un précédent travail, similaire au nôtre dans sa finalité et utilisant une approche de type méta-analyse d'efficacité, recensait 230 évènements indésirables cardiovasculaires parmi 66 ECR (34,664 patients), là où nous en avons dénombré 419 parmi 63 ECR (32,518 patients), sur une période temporelle similaire.(61) Cela souligne l'importance de la priorisation des sources de données et plaide pour l'utilisation de ClinicalTrials.gov en premier lieu.

Malgré l'augmentation du nombre de cas d'évènements indésirables détectés grâce à ClinicalTrials.gov, une sous-détection reste très probable. En effet, les évènements indésirables non graves et peu fréquents ne doivent pas obligatoirement être rapportés dans ClinicalTrials.gov. Ainsi, chaque promoteur est libre de fixer un seuil de fréquence, généralement entre 0 et 5%, en dessous duquel il ne rapportera pas les évènements indésirables survenus durant l'étude. Ce seuil ne s'applique

pas aux événements indésirables graves, qui doivent tous être rapportés. De plus, les méthodes de surveillance de la sécurité des médicaments sont le plus souvent imparfaites, surtout lorsque le champ d'évènement indésirable est différent de celui de la pathologie initiale (à titre d'exemple, les événements cardiovasculaires sont mal rapportés dans les essais cliniques en oncologie).(62) Par exemple, les événements indésirables peuvent ne pas être définis a priori, ou des valeurs clinico-biologiques peuvent être absentes au moment de l'inclusion des patients et gêner l'interprétation des explorations complémentaires durant l'étude. Les patients sont très sélectionnés, avec des facteurs de risques peu nombreux pour d'autres pathologies que celle qui est étudiée.(62) On voit que l'ensemble des biais décrits ici conduit à une sous-détection des événements indésirables. Cela rend la méta-analyse de sécurité d'ECR peu sensible pour la détection des événements indésirables. Par contraste, un signal positif en méta-analyse de sécurité est plus rare, mais sa signification clinique sera d'autant plus importante.

L'évaluation du risque de biais diffère également dans les méta-analyses de sécurité. A cet égard, des outils spécifiques, tels que la checklist PROTECT permettent de mieux appréhender le risque de biais dans la méta-analyse de sécurité.(30) Cependant, lorsqu'il n'existe pas de manuscrit publié d'une étude ou que la publication se limite à un résumé, il devient difficile d'appliquer cette liste, tout comme il est difficile d'estimer le risque de biais. Nous avons par exemple rencontré cette problématique dans l'étude de sécurité des CART, où la majorité des articles inclus n'avaient pas de manuscrit.(21) Dans cette situation, l'incertitude est forte quant au risque de biais des études, même si des checklist moins exigeantes, telle que la *Critical Appraisal Skills Programme* checklist, peuvent être appliquées.(63)

Une approche intégrative, combinant méta-analyse de sécurité et analyse des bases de pharmacovigilance peut présenter plusieurs avantages. Comme nous l'avons exposé, la méta-analyse de sécurité des ECR contraste fortement avec l'analyse de disproportionnalité. La méta-analyse de sécurité est très peu puissante, en raison des biais de classement à type de sous-détection et d'un effectif de patient relativement restreint, mais son niveau de preuve est très élevé et elle permet d'affirmer la causalité entre exposition au médicament et survenue d'un événement indésirable. Elle fournit également des données complémentaires, telles que l'incidence de l'évènement indésirable observé. L'incidence n'est pas calculable à partir des données de pharmacovigilance, pour deux raisons. La première, le dénominateur de patients traités par le médicament n'est pas connu. Pour ce premier point, il est possible de consulter les données de vente du médicament dans une aire géographique.(64) La deuxième raison est la sous-déclaration des événements indésirables dans les bases de pharmacovigilance. On estime qu'environ 5% seulement des événements sont déclarés.(9) Au maximum, un taux de déclaration pourrait être calculé.(64) Ce dernier point aussi affecte d'une

certaines façon la méta-analyse de sécurité, où l'on a vu le risque de sous-détection. L'analyse de disproportionnalité offre une grande puissance mais un niveau de preuve bas. Elle s'appuie cependant sur des déclarations issues de l'usage en vie réelle du médicament, et permet de décrire les caractéristiques cliniques d'un grand nombre de sujets. Les sujets traités en vie réelle par un médicament ne sont pas sélectionnés, ils sont donc plus à risque de développer des événements indésirables.

La complémentarité de ces deux approches permet, dans un même travail, de fournir un grand nombre de données autour de la sécurité du médicament. Il a ainsi été possible d'affirmer un surrisque de leucémie aiguë myéloïde ou syndrome myélodysplasique sous inhibiteur de Poly-(ADP-ribose) polymérase, une thérapie anticancéreuse utilisée notamment dans le cancer du sein et de l'ovaire, à l'aide d'une méta-analyse de sécurité, tout en décrivant une cohorte de patientes consécutive à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance.(65) La méta-analyse estimait un OR à 2.63 (IC 95% 1.13 – 6.14) pour le risque de leucémie aiguë myéloïde et/ou syndrome myélodysplasique sous ce traitement, et une incidence de 0.73% (IC 95% 0.50 – 1.07). La cohorte VigiBase®, de 178 syndromes myélodysplasiques et 99 leucémies aiguës myéloïdes, fournissait une description des caractéristiques des cas, notamment le délai d'apparition de l'effet, la durée moyenne de traitement, et un taux de mortalité.

Dans le cas particulier où un médicament est autorisé sans avoir été testé dans un ou plusieurs ECR, l'analyse de disproportionnalité est un outil adéquat de détection du signal pour obtenir les premiers éléments du profil de sécurité. On retrouvait cette situation en 2020 pour les CART. La méta-analyse peut également contribuer, mais elle se limite alors au calcul de l'incidence des événements indésirables, tandis qu'une base de pharmacovigilance est utilisée à la fois pour le signal et la description des cas.(21) De cette façon, il était possible d'identifier 9 classes d'événements indésirables et 42 sous-classes associées à une surnotification sous CART, à partir de 2,061 ICSR, tandis que la méta-analyse qui incluait 25 études pour 1,779 patients donnait l'incidence de chacune de ces toxicités (de 72.2% pour le syndrome de relargage cytokinique à 2.1% pour la lymphohistiocytose hémophagocytaire).(21) Une comparaison des résultats de méta-analyse de sécurité et de disproportionnalité peut permettre de distinguer les différences de sécurité parmi des patients très sélectionnés et des patients issus de la « vie réelle ».(66) Dans cette étude, le profil de sécurité des activateurs de guanylate cyclase soluble et inhibiteurs de phosphodiésterase de type 5 en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire était souvent différent entre les résultats de méta-analyse et de disproportionnalité. Cependant, dans un travail de revue de cinq méta-analyses de sécurité, une corrélation faible était retrouvée entre résultats de méta-analyse et de disproportionnalité, sur 7 événements indésirables étudiés parmi 13.(67)

VII. Perspectives

a. Quelle méthode pour la détection du signal ?

Nous avons vu que plusieurs méthodes ont été développées et évaluées pour tenter d'améliorer la détection du signal. Les performances de ces méthodes sont très variables d'une étude à l'autre, et dépendent notamment de la sensibilité et de la spécificité souhaitées. Par ailleurs, la méthode d'analyse ajustée n'était pratiquement jamais la même entre ces études comparatives. Dans notre opinion, il ne semble pas possible de résoudre la question de la bonne détection du signal sur la base de considérations uniquement statistiques. De la même façon qu'un rationnel pharmacologique est indispensable avant de débiter une analyse de disproportionnalité, une évaluation rigoureuse du contexte clinique semble également un prérequis essentiel. Elle permettra de construire un modèle statistique approprié, notamment selon les paramètres de recherche souhaités. De là, la collaboration avec les cliniciens experts du domaine est, dans notre expérience, la plus sûre façon de limiter les erreurs méthodologiques majeures susceptibles d'entraver l'analyse de disproportionnalité. A tout le moins de mettre en évidence précocement les limites des conclusions qui pourront être tirées.

L'imputation des données manquantes, si elle est statistiquement indiscutable, n'apporte dans notre expérience qu'un gain limité sur les estimations de disproportionnalité. Son utilisation parmi des observations proportionnellement plus riches en données cliniques et relativement homogènes, comme par exemple pour étudier un événement tel que la mortalité parmi une série de cas, paraît plus pertinente qu'à large échelle pour la découverte d'associations médicament - effet indésirable.

La causalité ne peut être établie à l'étape de la détection du signal. Cependant, certaines méthodes statistiques prenant en compte les mécanismes potentiels de développement des événements indésirables pourraient donner plus de signification aux signaux de sécurité identifiés. Les analyses de médiation, initialement développées en recherche psycho-sociale, permettent de mettre en évidence les processus à travers lesquels une exposition conduit à un événement.(68,69) Ces processus sont appelés des médiateurs, que l'on peut typiquement rencontrer en analyse de sécurité du médicament. Par exemple, si l'on s'intéresse à la survenue de confusion chez le sujet âgé sous inhibiteur de pompe à protons, la survenue d'une hyponatrémie est un médiateur vraisemblable dans la relation entre l'exposition et l'évènement. L'enjeu est de décrire, sur la base d'un raisonnement clinique préalable, les liens observés entre médicament et événement indésirable. Les analyses de médiations n'ont cependant jamais été évaluées en base de pharmacovigilance. Ce type d'analyse nous paraît très intéressante car elle repositionne la réflexion pharmacologique et clinique au cœur de la

détection du signal de sécurité. Nous développons actuellement cette compétence dans le cadre d'un projet de master 2 recherche.

b. Nouvelles applications de la disproportionnalité

Il n'est pas rare de « détourner » l'usage d'une base de données pour des finalités de recherche sur le médicament. L'exemple principal est l'utilisation des bases de données de remboursement médico-administratives, telles que le système national des données de santé.(3) Au-delà des deux nouvelles applications de la disproportionnalité que nous avons exposées, d'autres développements sont envisageables.

Un médicament module le plus souvent plusieurs voies de signalisation, y compris lorsqu'il est dit sélectif.(70) L'activation de ces voies de signalisation peut résulter en des effets bénéfiques ou indésirables. Il faut noter, cependant, que ces voies de signalisation ne sont pas toujours connues, et que le profil de sécurité du médicament peut permettre de les découvrir. Par exemple, la présence d'éléments en faveur d'un syndrome cholinergique iatrogène indiquerait une activation du système nerveux parasympathique. Découvrir de nouveaux mécanismes d'action d'un médicament permettrait de le repositionner dans une nouvelle indication. Cette détection à partir de VigiBase® a été étudiée dans l'objectif de découvrir de nouveaux médicaments anticholinestérasiques. Couplée à une détermination in vitro de l'activité anticholinestérasique, 4 médicaments (clozapine, aripiprazole, sertraline et S-duloxétine) ont été identifiés comme des candidats potentiels.(71) Croiser les données de pharmacovigilance avec d'autres sources de données, et possiblement d'en extraire des signaux à l'aide d'une modélisation algorithmique est une piste de développement de cette nouvelle méthode.

c. Voies de développement de la méta-analyse de sécurité

Le choix et la priorisation des sources de données pour la méta-analyse de sécurité nécessite d'être évalué au cours d'une étude comparative dédiée. Cela permettrait, à l'image de l'évaluation de l'analyse ajustée de disproportionnalité, de mettre en lumière des situations où certaines sources sont à privilégier sur d'autres, peut être en combinaison avec certaines modélisations de méta-analyse, en particulier dans le cas de risques rares. Les bases d'enregistrement de protocole telles que ClinicalTrials.gov ou EudraCT, la base d'enregistrement européenne, sont dans notre opinion particulièrement importantes, tandis que les sources plus classiques telles que Medline ou Cochrane semblent moins contributives. Avec la consolidation des autres aspects méthodologiques de la méta-analyse de sécurité, telle que l'évaluation du risque de biais, il serait dès lors possible d'émettre des recommandations de bonne pratique, basées sur PRISMA, spécifiquement adaptées à la méta-analyse de sécurité.

La possibilité d'extraire l'information de toutes les sources de données de façon simplifié est également un enjeu pour l'utilisation à grande échelle de la méta-analyse de sécurité. ClinicalTrials.gov

propose à ce titre la base AACT, qui recense l'intégralité des données disponibles sur le site, sous la forme d'une base de donnée relationnelle.(72,73) A partir de cette base et sous condition de pouvoir extraire l'information des manuscrits de façon automatisée, il deviendrait possible de mettre à disposition des outils de méta-analyse synthétisant en temps réel l'information d'efficacité et de sécurité du médicament. C'est un projet que nous menons actuellement et que nous avons promu lors du Hackaton Hacking Health Normandie 2021.(74) Ce projet est sous-tendu par un travail de classification des études, notamment pour regrouper les familles de médicament et les familles d'évènements indésirables. Cette classification pourrait faire intervenir des technologies de reconnaissance du langage naturel médical, par des algorithmes tels que bioBERT.(75) Les enjeux majeurs sont d'obtenir un résultat lisible pour un public non averti, tout en fournissant un haut niveau de preuve sur des données perpétuellement mises à jour. Une autre voie de développement d'un tel outil est la possibilité de classer les médicaments selon leur efficacité et leur risque d'effet indésirable. Cette possibilité est offerte par la méta-analyse en réseau. Ce type d'analyse permet d'effectuer des comparaisons directes entre médicaments (ou schémas thérapeutiques) et des comparaisons indirectes, lorsque ces schémas n'ont pas été évalués lors de la même étude. A l'aide d'une pondération statistique, il est possible de déterminer l'efficacité et la sécurité relatives d'un ensemble de schémas thérapeutiques, donc de les classer du plus efficace au moins efficace, du plus sécurisé au moins sécurisé.(76) L'une des étapes clé est, à nouveau, l'identification et la sélection des études à inclure dans le modèle. Une base de données telle que ClinicalTrials.gov offre l'avantage de pouvoir utiliser un protocole homogène vis-à-vis de cette sélection. En effet, à l'aide de concepts médicaux établis au préalable et disponibles dans la base AACT, il est possible de requêter simplement les études sur une même thématique clinique. Il faut garder en tête que la puissance statistique diminue rapidement dans une méta-analyse en réseau, dès lors qu'il n'existe pas de comparaison directe entre deux schémas thérapeutiques. Couplé à la sous-détection des évènements indésirables dans les ECR, l'un des enjeux sera donc de limiter le manque de sensibilité, notamment par l'inclusion d'un grand nombre d'études et en assurant une bonne capture des évènements rapportés. En échange, le bénéfice attendu est de fournir un outil de décision à disposition des autorités de santé, mais également des praticiens et des équipes de recherche.

d. Approches transversales, entrepôt de données de santé, système national des données de santé

Les approches présentées dans ce travail sont de nature transversale. La disproportionnalité est purement transversale. La méta-analyse pourrait être utilisée dans une approche longitudinale, donc en intégrant le suivi des patients. Pour cette dernière considération, la difficulté est d'obtenir la durée de suivi exacte des patients qui ont présenté un évènement indésirable. En effet, dans les ECR

d'efficacité, cette durée de suivi est fournie jusqu'à présentation du critère de jugement principal, perte de vue, ou survenue d'un évènement indésirable suffisamment sévère pour justifier l'arrêt du traitement. Lorsque l'on étudie un évènement non grave, le patient est donc suivi plus longtemps que jusqu'à l'évènement d'intérêt, ce qui entraîne une sous-estimation de l'incidence de l'effet. L'analyse longitudinale est donc une option de la méthode, utilisable pour la description des évènements indésirables graves.

Les données longitudinales sont extrêmement précieuses pour la caractérisation de la relation médicament – effet indésirable. Elles permettent en effet de prendre en compte de façon dynamique l'évolution de l'exposition, à la fois au médicament et aux facteurs de confusion. Les limites potentielles de ces approches sont le caractère observationnel de l'exposition au médicament et les limites inhérentes aux études de pharmaco-épidémiologie d'une façon plus générale. Dans mon projet de mobilité je prévois de travailler sur l'entrepôt de données de santé de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, pour décrire le devenir des patients atteints d'immunotoxicité cortico-résistante, et identifier les facteurs prédictifs de réponse aux autres lignes immunosuppressives. Cela me permettra de consolider mon utilisation des données longitudinales et également d'ajouter une part de modélisation algorithmique à mes travaux. La mise à disposition facilitée des données du Système National des Données de Santé est également une voie prometteuse de développement. On peut tout à fait imaginer une mise en relation des résultats de méta-analyse de sécurité, de données consolidées de vraie vie et de méthodes de détection plus exploratoires de détection du signal. Cela fournirait une vue d'ensemble de la sécurité du médicament à un instant donné, et le niveau d'association selon chaque méthodologie. Dans un premier temps, la juxtaposition de ces résultats permettrait déjà une lecture facilitée de la sécurité, mais une mise en commun dans des modèles algorithmiques avec recours à l'intelligence artificielle pour calculer un estimateur global de sécurité est également une piste de recherche.

VIII. Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, j'ai pu développer de nouveaux outils de méthodologie (analyse multivariée et imputation des données manquantes, réintroduction des médicaments, facteurs associés à la surnotification d'autres événements, processus de sélection hiérarchique des sources de données en méta-analyse de sécurité), dans l'objectif d'améliorer la détection et la quantification des signaux de sécurité, donc le bon usage du médicament. Certains outils sont très intéressants, tels que la réintroduction des médicaments, les facteurs de surnotification d'évènement, la méthode de méta-analyse et nécessitent une évaluation plus poussée, notamment lors d'études comparatives dédiées, pour déterminer leur place par rapport aux stratégies conventionnelles. D'autres, telle que l'imputation des données manquantes, paraissent moins déterminants.

Optimiser la détection des signaux et la sécurité du médicament dans les essais cliniques reste une nécessité. De nouvelles méthodes seront encore à développer, comme l'analyse de médiation, l'automatisation de la méta-analyse à grande échelle, l'utilisation de modèles d'étude longitudinaux sur entrepôt de données de santé ou système national des données de santé. A terme, l'agrégation des données de sécurité issues des différentes méthodes, permettrait d'obtenir une lecture facilitée et quantifiée de la sécurité et pourrait aider fortement à la prise de décision, à l'échelle individuelle des praticiens, mais aussi des instances de régulation.

Être en mesure d'intégrer profondément le raisonnement pharmacologique et l'expertise clinique nous paraît indispensable pour garantir la qualité de la recherche en pharmacologie. Pour répondre toujours mieux à ce besoin, on pourrait recourir aux analyses de médiation, ou à des processus automatisés dont la supervision devra être rigoureuse, par des pharmacologues experts.

En onco-pharmacologie, où de nombreuses classes médicamenteuses sont en cours de développement, nous espérons que le développement de ces outils permettra de répondre de façon rapide et appropriée pour guider le bon usage du médicament.

IX. Références

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Bonnes pratiques de pharmacovigilance, février 2018 [Internet]. 2018 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf
2. Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline. *Br Med J Clin Res Ed*. 13 oct 1984;289(6450):940-1.
3. Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Thérapie*. avr 2019;74(2):169-74.
4. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res*. févr 2013;22(1):57-69.
5. Centre UM. About VigiBase [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/>
6. Almenoff JS, LaCroix KK, Yuen NA, Fram D, DuMouchel W. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department. *Drug Saf*. 2006;29(10):875-87.
7. Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A Comparison Study of Algorithms to Detect Drug-Adverse Event Associations: Frequentist, Bayesian, and Machine-Learning Approaches. *Drug Saf*. juin 2019;42(6):743-50.
8. Bae J-H, Baek Y-H, Lee J-E, Song I, Lee J-H, Shin J-Y. Machine Learning for Detection of Safety Signals From Spontaneous Reporting System Data: Example of Nivolumab and Docetaxel. *Front Pharmacol*. 2021;11:1989.
9. Faillie J-L. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. *Thérapie*. juin 2018;73(3):247-55.
10. Courtois É, Pariente A, Salvo F, Volatier É, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Propensity Score-Based Approaches in High Dimension for Pharmacovigilance Signal Detection: an Empirical Comparison on the French Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2018;9:1010.
11. Hopstadius J, Norén GN, Bate A, Edwards IR. Impact of stratification on adverse drug reaction surveillance. *Drug Saf*. 2008;31(11):1035-48.
12. Seabroke S, Candore G, Juhlin K, Quarcoo N, Wisniewski A, Arani R, et al. Performance of Stratified and Subgrouped Disproportionality Analyses in Spontaneous Databases. *Drug Saf*. avr 2016;39(4):355-64.
13. Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, Alexandre J, Dejardin O, Fedrizzi S, et al. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. juill 2021;18(3):1657-64.
14. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*

- [Internet]. 16 avr 2020 [cité 18 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2764543>
15. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>
 16. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. *Drug Saf.* 1 janv 2014;37(1):65-77.
 17. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data, 3rd Edition | Wiley [Internet]. Wiley. 2019 [cité 18 avr 2020]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Statistical+Analysis+with+Missing+Data%2C+3rd+Edition-p-9780470526798>
 18. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *The BMJ* [Internet]. 29 juin 2009 [cité 22 avr 2020];338. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714692/>
 19. Inno A, Roviello G, Ghidini A, Luciani A, Catalano M, Gori S, et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2021;165:103434.
 20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. 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.* 10 juin 2018;36(17):1714-68.
 21. Dolladille C, Ederhy S, Ezine E, Choquet S, Nguyen LS, Alexandre J, et al. Chimeric antigen receptor T-cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study. *Am J Hematol.* 1 sept 2021;96(9):1101-11.
 22. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 30 juill 2020;11(1):1-3.
 23. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 16 sept 2021 [cité 13 oct 2021];(ehab618). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab618>
 24. PRISMA [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/>
 25. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2 janv 2015;349:g7647.
 26. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 27. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mroczek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2 août 2019;2(8):e198890-e198890.

28. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B, Cai W, Li Y, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 23 févr 2017;8(19):32258-69.
29. Becker JE, Krumholz HM, Ben-Josef G, Ross JS. REPORTING OF RESULTS IN CLINICALTRIALS.GOV AND HIGH-IMPACT JOURNALS. *JAMA J Am Med Assoc*. 12 mars 2014;311(10):1063-5.
30. Faillie J-L, Ferrer P, Gouverneur A, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, et al. A new risk of bias checklist applicable to randomized trials, observational studies, and systematic reviews was developed and validated to be used for systematic reviews focusing on drug adverse events. *J Clin Epidemiol*. 1 juin 2017;86:168-75.
31. Bonsu J, Charles L, Guha A, Awan F, Woyach J, Yildiz V, et al. Representation of Patients With Cardiovascular Disease in Pivotal Cancer Clinical Trials. *Circulation*. 28 mai 2019;139(22):2594-6.
32. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
33. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. *BMC Med*. 14 août 2015;13:189.
34. Hartung D, Zarin DA, Guise J-M, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting Discrepancies between the ClinicalTrials.gov Results Database and Peer Reviewed Publications. *Ann Intern Med*. 1 avr 2014;160(7):477-83.
35. AHRQ Publication. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. janv 2014;No. 10(14)-EHC063-EF.
36. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw*. 5 août 2010;36:1-48.
37. Survivorship: During and After Treatment [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment.html>
38. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1749-55.
39. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. déc 2018;19(12):1579-89.
40. Mislevy RJ. Review of Statistical Analysis with Missing Data. *J Educ Stat*. 1991;16(2):150-5.
41. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermiin LS. Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform*. 23 mars 2020;21(2):553-65.
42. Morton SC, Murad MH, O'Connor E, Lee CS, Booth M, Vandermeer BW, et al. Quantitative Synthesis—An Update. In: *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 [cité 4 mai 2020]. (AHRQ Methods for Effective Health Care). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519365/>

43. Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res.* 2015;6(4):222-4.
44. Sedgwick P. Relative risks versus odds ratios. *BMJ.* 7 févr 2014;348:g1407.
45. Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large-scale regression-based pattern discovery: The example of screening the WHO global drug safety database. *Stat Anal Data Min ASA Data Sci J.* 2010;3(4):197-208.
46. Khouri C, Revol B, Lepelley M, Mouffak A, Bernardeau C, Salvo F, et al. A meta-epidemiological study found lack of transparency and poor reporting of disproportionality analyses for signal detection in pharmacovigilance databases. *J Clin Epidemiol.* nov 2021;139:191-8.
47. Alexandre J, Salem J-E, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation - analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 30 avr 2020;
48. Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf.* 3 juin 2017;16(6):721-32.
49. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, et al. A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf.* mars 2016;39(3):251-60.
50. Juhlin K, Ye X, Star K, Norén GN. Outlier removal to uncover patterns in adverse drug reaction surveillance - a simple unmasking strategy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2013;22(10):1119-29.
51. Pariente A, Didaiier M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2010;19(11):1166-71.
52. Van Holle L, Zeinoun Z, Bauchau V, Verstraeten T. Using time-to-onset for detecting safety signals in spontaneous reports of adverse events following immunization: a proof of concept study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2012;21(6):603-10.
53. Karimi G, Star K, Hägg S, Norén GN. Time-to-onset in spontaneous reports: the possibility to detect the unexpected. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2013;22(5):556-7.
54. Khouri C, Nguyen T, Revol B, Lepelley M, Pariente A, Roustit M, et al. Leveraging the Variability of Pharmacovigilance Disproportionality Analyses to Improve Signal Detection Performances. *Front Pharmacol.* 28 mai 2021;12:668765.
55. Martín-Merino E, Calderón-Larrañaga A, Hawley S, Poblador-Plou B, Llorente-García A, Petersen I, et al. The impact of different strategies to handle missing data on both precision and bias in a drug safety study: a multidatabase multinational population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 5 juin 2018;10:643-54.
56. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Pavéc JL, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 1 sept 2019;5(9):1310-7.

57. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2019;37(30):2738-45.
58. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-9.
59. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis*. janv 2020;113(1):9-21.
60. Confounding by indication [Internet]. Catalog of Bias. 2018 [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://catalogofbias.org/biases/confounding-by-indication/>
61. Agostinetti E, Eiger D, Lambertini M, Ceppi M, Bruzzzone M, Pondé N, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 1 mai 2021;148:76-91.
62. Hammad TA, Pinheiro SP, Neyarapally GA. Secondary use of randomized controlled trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations. *Clin Trials Lond Engl*. oct 2011;8(5):559-70.
63. casp. CASP Checklists [Internet]. CASP - Critical Appraisal Skills Programme. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
64. ORDEI [Internet]. Health Data Hub. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr/partenariats/ordei>
65. Morice P-M, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol*. févr 2021;8(2):e122-34.
66. Khouri C, Lepelley M, Roustit M, Montastruc F, Humbert M, Cracowski J-L. Comparative Safety of Drugs Targeting the Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Hypertension: A Mixed Approach Combining a Meta-Analysis of Clinical Trials and a Disproportionality Analysis From the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Chest*. juill 2018;154(1):136-47.
67. Khouri C, Petit C, Tod M, Lepelley M, Revol B, Roustit M, et al. Adverse drug reaction risks obtained from meta-analyses and pharmacovigilance disproportionality analyses are correlated in most cases. *J Clin Epidemiol*. 1 juin 2021;134:14-21.
68. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry*. juin 2001;158(6):848-56.
69. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. déc 1986;51(6):1173-82.
70. Macchiarulo A. Drug Selectivity: An Evolving Concept in Medicinal Chemistry. Edited by Norbert Handler and Helmut Buschmann. *ChemMedChem*. 2018;13(18):2009-10.

71. Chrétien B, Jourdan J-P, Davis A, Fedrizzi S, Bureau R, Sassier M, et al. Disproportionality analysis in VigiBase as a drug repositioning method for the discovery of potentially useful drugs in Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2021;87(7):2830-7.
72. Tasneem A, Aberle L, Ananth H, Chakraborty S, Chiswell K, McCourt BJ, et al. The database for aggregate analysis of ClinicalTrials.gov (AACT) and subsequent regrouping by clinical specialty. *PloS One*. 2012;7(3):e33677.
73. AACT Database | Clinical Trials Transformation Initiative [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://aact.ctti-clinicaltrials.org/>
74. Hacking Health Normandie | Facebook [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/HHNORMANDIE/videos/>
75. Lee J, Yoon W, Kim S, Kim D, Kim S, So CH, et al. BioBERT: a pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining. *Bioinformatics*. 10 sept 2019;btz682.
76. Shim S, Yoon B-H, Shin I-S, Bae J-M. Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017047.



Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis

Charles Dolladille^{1,2} · Basile Chrétien¹ · Laure Peyro-Saint-Paul³ · Joachim Alexandre^{1,2} · Olivier Dejardin⁴ · Sophie Fedrizzi¹ · Gilles Defer⁵

Accepted: 9 June 2021

© The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2021

Abstract

The risk of cancer associated with persons with multiple sclerosis (pwMS) prescribed with disease modifying therapies (DMTs) is not well established. This observational, cross-sectional, pharmacovigilance cohort study examined individual case safety reports from the World Health Organization database: Vigibase®. All consecutive reports of DMTs prescribed to pwMS (alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, interferon- β , natalizumab, ocrelizumab, and teriflunomide), and their serious adverse event cases were eligible, excluding those reporting immunosuppressant DMTs used as anticancer therapies. The primary outcome was the multivariate odds ratio of cancer reporting (r-OR) for DMTs prescribed to pwMS after imputation of missing data. There were 5966 cancer cases from 240,993 reports of DMTs prescribed to pwMS. After adjustments on age, sex, and geographical region, natalizumab (r-OR 1.74, 95% CI 1.63–1.87), interferon- β (r-OR 1.39, 95% CI 1.30–1.49), dimethyl fumarate (r-OR 1.35, 95% CI 1.25–1.46), and fingolimod (r-OR 1.15, 95% CI 1.06–1.24) were significantly associated with a greater cancer reporting, whereas alemtuzumab, glatiramer acetate, ocrelizumab, and teriflunomide were not, in the disproportionality analysis. As exploratory analyses, upper aerodigestive tract, breast, urinary including the male genitourinary tract, and nervous system cancers were associated with natalizumab, interferon- β , and dimethyl fumarate. Fingolimod was only associated with skin cancer types. Cancer cases reporting these four DMTs prescribed to pwMS were younger in age than for non-pwMS drugs in the Vigibase® ($p < 0.0001$). A close and regular cancer screening in pwMS treated with natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod may be warranted, even for persons at a younger age.

Trial Registration NCT04237337

Introduction

In the last 20 years, the therapeutic armamentarium for multiple sclerosis (MS) has drastically improved. Since the first approved disease-modifying therapies (DMTs) in the mid-1990s (including interferon- β and glatiramer acetate as immunomodulators), many new drugs, particularly immunosuppressants, entered the market as first-line (teriflunomide and dimethyl fumarate) or second-line therapies (natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, and alemtuzumab [1]).

Not all DMTs prescribed for persons with MS (pwMS) are specific of this condition. These non-specific drugs include azathioprine, cladribine, cyclophosphamide, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, and rituximab, whereas specific DMTs prescribed to pwMS include alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, interferon- β , natalizumab, ocrelizumab, and teriflunomide. Specific DMTs are those without any anticancer indication.

✉ Charles Dolladille
dolladille-c@chu-caen.fr

¹ Department of Pharmacology, CHU de Caen, 14000 Caen, France

² Medical School, Electrophysiology Et Imagerie Des Lésions D Ischemie Reperfusion Myocardique, Université Caen Normandie, EA 4650, Signalisation, 14000 Caen, France

³ Department of Biostatistics and Clinical Research, CHU de Caen, 14000 Caen, France

⁴ ANTICIPE U1086, Ligue Contre Le Cancer Team, Centre François Baclesse, INSERM-University of Caen Normandy, Caen, France

⁵ MS Expert Centre Department of Neurology, CHU de Caen, 14000 Caen, France

DMTs have effects on the immune system, such as blockade of activation and/or significant depletion of T- and B-cell lines, and improve the control of inflammatory and immune-mediated diseases [2]. Intense immunomodulation combined with an inflammatory background, however, has been suggested to favor tumor growth and increase the risk of cancer [2, 3].

Cancer incidence in pwMS, irrespective of DMTs, was largely investigated through hospital and population registries, case-controls, and prospective studies. Some studies found a reduced or equivalent overall incidence of cancer compared to general population samples [4–7]. Moreover, an increased incidence was observed for specific types of cancer including breast, digestive system, skin, respiratory and genitourinary tract cancers, and lymphoma [4–10].

The role of DMTs in cancer development for pwMS remains unclear. Studies reported that interferon- β and glatiramer acetate were not associated with an increased overall risk of cancer [11–13]. Other studies found glatiramer acetate associated with a non-significant increase of breast cancer in female pwMS, and interferon- β was associated with a non-significant increase of non-breast-related cancers [14]. Furthermore, several DMTs that are not specifically prescribed to pwMS (azathioprine, cyclophosphamide) increased the overall risk of cancer [11]. These studies, however, have not addressed the potential association between cancer and recently marketed DMTs such as alemtuzumab and ocrelizumab. The objective of this study was to evaluate the association between cancer and specific DMTs prescribed to pwMS using a disproportionality analysis with the World Health Organization (WHO) pharmacovigilance database, VigiBase®.

Methods

The STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) statement was used to report the cohort study [15]. The study protocol was prospectively registered on <https://www.ClinicalTrials.gov>, NCT04237337.

Study Design

An international retrospective pharmacovigilance disproportionality analysis was performed in the WHO pharmacovigilance database, VigiBase®, from 1 January 2000 to 1 September 2019.

DMTs Prescribed to the pwMS Cohort

Serious individual case safety reports (ICSRs) were eligible if they reported at least one DMT that was prescribed to pwMS, to limit the indication bias (referred to as the DMTs

prescribed to pwMS cohort). DMTs had to be labelled by either the Food and Drug Administration or the European Medicines Agency and could not have an additional indication for treatment of cancer (exclusion of DMTs that are non pwMS prescribed). Alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, interferon- β , natalizumab, ocrelizumab, and teriflunomide were eligible, whereas azathioprine, cladribine, cyclophosphamide, mitoxantrone, mycophenolate mofetil, and rituximab were not eligible (including prior use of these treatments). Drugs with indications for other inflammatory diseases were considered (e.g. natalizumab and Crohn's disease) as the indication bias only affected malignancies in our setting. We only included reports on serious adverse events (SAEs) and excluded reports concurrently reporting of DMTs that were non-pwMS-prescribed, anticancer drugs or non-SAEs.

Variables

Exposure variables were DMTs prescribed to pwMS identified with their international non-proprietary name in the reports. Potential confounders were age, sex and geographical region. Outcome variables were cancers identified with the *Medical Dictionary for Regulatory activities* (MedDRA) terms and Standardized Queries (Supplementary Methods for details). The delay from drug initiation to the time to cancer onset and death reporting were also collected.

Data Sources

The VigiBase® database was used to conduct this study and details are available in the Supplementary Methods. VigiBase® characterizes adverse drug reactions (ADRs) related to cancer therapies and to detect potential associations between non-cancer treatment and the development of cancer [16–18]. The extract case level database was used to allow for multiple adjustments on concomitant medications, demographic parameters, and missing data imputation (Supplementary Methods for details).

Quantitative Variables

Age was defined as an ordered categorical variable (“< 45 years old (yo)”, “45–64 yo”, “65–74 yo”, “> 75 yo”), and time to cancer onset was defined as a continuous variable, expressed in months.

Objectives

The primary objective was to evaluate the association between DMTs prescribed to pwMS and cancer reportings in the cohort. Secondary objectives included evaluating the changes of the reporting signal of DMTs prescribed

to pwMS and cancer reporting over time, age at diagnosis comparison of cancer cases according to DMTs prescribed to pwMS versus all other cancer cases in the VigiBase®, subgroup analyses according to cancer types for DMTs prescribed to pwMS significantly associated with cancer reporting, and a descriptive analysis of cancer cases reported with DMTs prescribed to pwMS significantly associated with cancer reporting.

Statistical Methods

Disproportionality analysis was used to assess the effect of DMTs prescribed to pwMS on cancer reporting. Details to this methodology have been described elsewhere [16, 17, 19, 20]. This method is the reference to assess the association between a drug and an adverse event (AE) in pharmacovigilance databases. Disproportionality analysis compares the proportion of reporting of a specific AE with a suspected drug to an expected proportion assuming the AE with this drug is independently reported. The reporting odds ratio (r-OR) was used to quantify the association. The r-OR was estimated with univariate and multivariate logistic regression models for dichotomous outcomes and with polytomous regression models for categorical outcomes (comparison of age distribution among cancer cases). There was no variable selection, and potential confounders were included in the model based on a priori knowledge (age, sex, and world region). The 95% confidence interval (CI) of the depending variable r-OR was estimated, and $p < 0.05$ was the threshold for significance. For DMTs prescribed to pwMS associated with an over-reporting of cancer, secondary and exploratory analyses according to cancer types were performed.

Missing data on age and sex were associated with several parameters including administrative variables, DMTs prescribed to pwMS, cancer types (Supplementary Methods for details), and therefore the Missing Completely at Random hypothesis was rejected. Since missing data on age affected more than 5% of the reports, we imputed the missing data with multiple imputations by chained equation algorithms, using 20 imputed datasets (Supplementary Methods for details). Estimates were combined according to Rubin's rule [21, 22]. Missing data reporting complied with the *Guidelines for reporting analysis potentially affected by missing data* [23].

Sensitivity analyses for the primary outcome included (i) a restriction of the window period from 2014 to 2019 (to obtain a shorter window period to further improve the comparability between the drugs and limit older treatment bias), (ii) an exclusion of geographical regions in Africa, South-East Asia, and the Eastern Mediterranean region (because MS is mostly affecting patients in the US, European, and Asian regions), (iii) non-imputed

datasets analyses, (iv) a consolidated period from 2000 to 2017 (to ascertain cases from individual countries were exhaustively registered in VigiBase®), (v) a comparison against all reports in the database (no restriction to DMT related-reports), and (vi) a post-hoc analysis including non-serious AE reports. Statistical analyses were performed with R, Version 3.5.3 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), and R package “mice” [24].

Role of the Funding Source

There was no funding source dedicated to this study. The study was supported by the Caen Normandy University Hospital (*CHU Caen Normandie*) and the Normandy University (*Université de Caen Normandie*) in France. The corresponding author had full access to all data in the study and had the responsibility for the decision to submit for publication.

Results

DMTs Prescribed to the pwMS Cohort

Of 20,471,248 reports in the VigiBase®, we identified 240,993 reports related to DMTs prescribed to pwMS and reporting of SAEs, which formed the DMTs prescribed to pwMS cohort (Fig. 1). Interferon- β was reported in 44% of the reports, natalizumab in 15%, fingolimod in 15%, dimethyl fumarate in 10%, glatiramer in 10%, teriflunomide in 5%, alemtuzumab in 3%, and ocrelizumab in 1%. Some reports had more than one DMT prescribed to pwMS (31,845, 13%). In the DMTs prescribed to the pwMS cohort, missing data affected age in 32% ($N=78,179$) and sex in 2% ($N=5516$). Missing data imputation details are provided in the Supplementary Data. After imputation, patients were mostly female (77%) and aged 45 or older (61%) (Supplementary Table 1 for additional details on baseline characteristics distribution according to missing data).

Association Between Cancer and DMTs Prescribed to pwMS

There were 15,966 cancer cases in the cohort of DMTs prescribed to pwMS. In the univariate analysis, dimethyl fumarate, interferon- β , and natalizumab were significantly associated with cancer reporting (Supplementary Table 2). After adjustment on age, sex and geographical region, natalizumab (r-OR 1.74, 95% CI 1.63–1.87; $p < 0.0001$), interferon- β (r-OR 1.39, 95% CI 1.30–1.49; $p < 0.0001$), dimethyl fumarate (r-OR 1.35, 95% CI 1.25–1.46; $p < 0.0001$), and fingolimod (r-OR 1.15, 95%

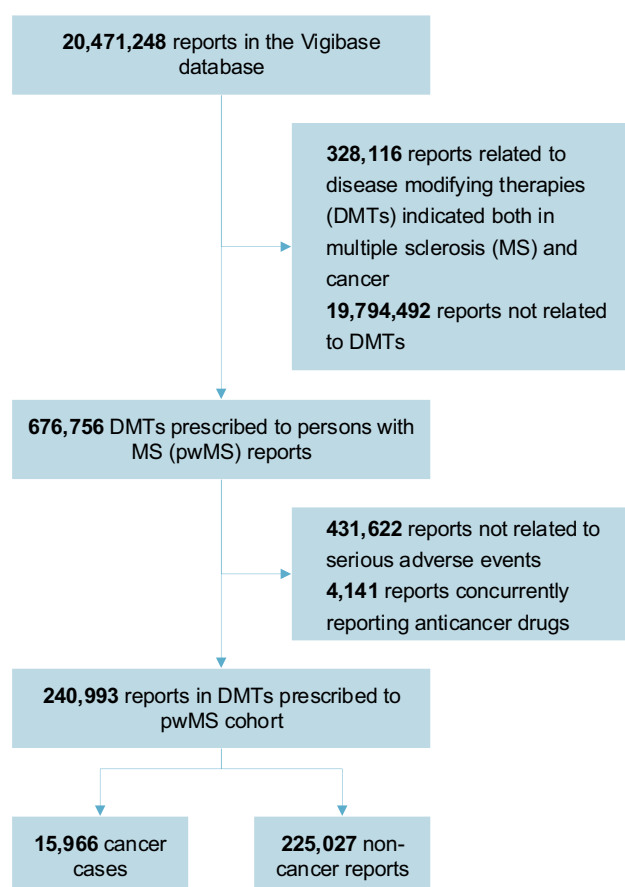


Fig. 1 Flowchart of the reports selection (DMT, disease-modifying therapy; MS, multiple sclerosis. DMTs prescribed to persons with MS (pwMS) were alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, interferon- β , natalizumab, ocrelizumab, and teriflunomide)

CI 1.06–1.24; $p < 0.0001$) were significantly associated with cancer reporting, whereas glatiramer acetate, ocrelizumab, alemtuzumab, and teriflunomide were not associated (Fig. 2).

Changes in the adjusted r-ORs over time showed a constantly increasing signal for natalizumab, a constant signal for interferon- β , and a varying pattern for fingolimod and dimethyl fumarate (Supplementary Fig. 1). Exploratory analyses according to cancer type for DMTs prescribed to pwMS significantly associated with cancer showed that upper aerodigestive tract, breast, urinary including the male genitourinary tract, and nervous system cancers were associated with natalizumab, interferon- β and dimethyl fumarate. Fingolimod was only associated with skin cancer types (Supplementary Table 3). Natalizumab was also associated with hematologic malignancies. Sensitivity analyses are shown in Supplementary Table 2. Inclusion of non-SAE in the analysis resulted in natalizumab associated with cancer, whereas other DMTs were not.

Description of Cancer Cases for DMTs Prescribed to pwMS Significantly Associated with Cancer

Characteristics of cancer cases for the four DMTs prescribed to pwMS associated with cancer are shown in Table 1. Natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod accounted for 14,211 cancer cases, of whom 79% were female and 74% were aged 45 or older. Cancer cases associated with natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod were significantly younger than all the other cancer cases in VigiBase® ($p < 0.0001$ for all four drugs). Time to cancer onset was significantly different among DMTs associated with cancer ($p < 0.0001$). Time to cancer onset was significantly shorter for natalizumab versus fingolimod and interferon- β cases ($p < 0.0001$ for both), and not different for dimethyl fumarate cases ($p = 0.07$). Time to cancer onset was significantly longer for interferon- β versus natalizumab, dimethyl fumarate and fingolimod ($p < 0.0001$ for all) (Table 1). The highest proportions of death in cancer cases were found for interferon- β and natalizumab (12.7%

Fig. 2 Disproportionality analysis for the association of disease-modifying therapies (DMTs) prescribed to persons with multiple sclerosis (pwMS) and cancer reporting (CI, confidence interval; r-OR, reporting odds ratio. Adjustment variables: age, sex, and geographical region)

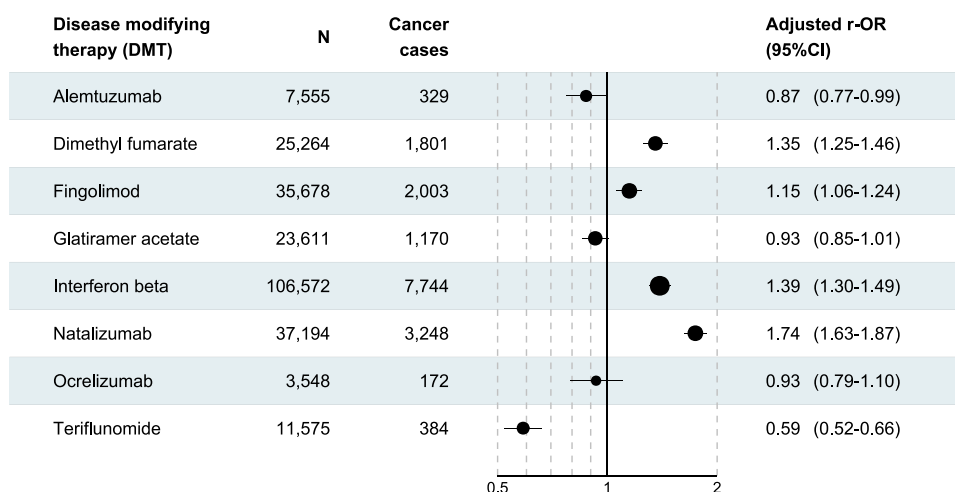


Table 1 Characteristics of cancer cases for persons with multiple sclerosis (pwMS) prescribed with disease-modifying therapies (DMTs) in the VigiBase® database among serious reports

	Dimethyl fumarate	Fingolimod	Interferon- β	Natalizumab
Number of cancer cases	1.801	2.003	7.744	3.248
Report source				
Spontaneous	813 (45.1%) [1.801]	1.216 (61%) [1.993]	4.962 (65.1%) [7.617]	1.839 (57.5%) [3.201]
From study	933 (51.8%) [1.801]	754 (37.8%) [1.993]	2.598 (34.1%) [7.617]	1.330 (41.5%) [3.201]
Other	55 (3.1%) [1.801]	23 (1.2%) [1.993]	57 (0.7%) [7.617]	32 (1%) [3.201]
Age (%) ¹				
< 45 years	26.8%	38.8%	21.9%	28.9%
45–64 years	58.4%	56.2%	63.7%	59.0%
65–74 years	13.1%	4.6%	12.7%	11.2%
> 75 years	1.7%	0.4%	1.7%	0.9%
Female (%) ¹	76.9%	78.1%	80.1%	76.5%
Drug dosing (IQR) [availability]	240 mg/day (240–240) [1.291]	0.5 mg/day (0.5–0.5) [1.150]	30 μ g/week (30–30) [4.024]	300 mg/months (300–300) [1.705]
Time to cancer onset in months, median (IQR) [availability]	13 (5–22) [136]	24 (12–45) [452]	54 (22–100) [1.565]	19 (8–34) [588]
Death (%)	5.9	3.7	12.7	10.4

IQR interquartile range

¹Data extracted after multiple imputation, hence it is not possible to provide exact numbers of cases for age and sex in addition to percentages

and 10.4%, respectively), whereas dimethyl fumarate and fingolimod had the lowest fatality reporting rates (5.9 and 3.7%, respectively) (Table 1). The proportion of deaths in cancer cases associated with natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod was significantly lower than in all other cancer cases in the VigiBase® (25.5% of 350,347 cancer cases, $p < 0.0001$ for all).

Discussion

Natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod were significantly associated with cancer reporting for pwMS, with some cancer types prominently represented than others. In addition, cancer cases associated with patients prescribed with these DMTs were younger at diagnosis than other cancer cases in VigiBase®. We reported the most extensive cohort of cancer cases associated with DMTs prescribed to pwMS, in a worldwide database and evaluated the cancer safety signal for a large panel of such DMTs, including recently approved ones in the treatment for MS patients. The younger age in cancer cases associated with DMTs prescribed to pwMS as compared to other cancer cases in VigiBase® reinforces a potential role of DMTs. This younger age is unlikely to reflect an increased risk of MS itself and immune dysregulation, as studies showed an average or reduced incidence of cancer in pwMS, as compared

to the general population [4–7]. Proportion of cancer cases resulting in death among those associated with DMTs was significantly lower compared to all other cancer cases in VigiBase®. This might translate a low aggressivity of these cancers and/or an early diagnosis from surveillance bias.

Cancer incidence in pwMS, irrespective of DMTs, was not different to that of the general population in retrospective populational studies [6, 7, 25], and sometime reduced [4–6]. Reported differences in the incidence of some cancers in pwMS might reflect ascertainment differences rather than true differences [25].

Previous studies which identified cancer cases following natalizumab exposure had a limited number (fewer than 20) of cancer cases. The AFFIRM phase III trial of natalizumab found five cancer cases in the natalizumab arm (627 patients) compared to one in the placebo arm (315 patients) over a 2-year follow-up [26]. A Swedish national population registry and a retrospective study of cancer cases of pwMS found no increased risk of cancer with natalizumab; however, only 17 cancer cases were detected in this group [11, 27]. Our study had more than 3000 cancer cases following natalizumab exposure. We found that the safety signal was constantly increasing over time, thus reducing the likeliness of being affected by the Weber effect (peak of notification early after drug authorization). Also, the time to cancer onset was among the shortest in our descriptive analysis.

The association between interferon- β and cancer is unclear. Our results suggest that interferon- β could be

associated with cancer. A trend toward a higher overall risk of cancer was suspected in a longitudinal censored-data analysis, particularly showing a potential risk of breast cancer with interferon- β [14]. This significance was not replicated in retrospective studies [11, 12]. Nonetheless, we found that the time to cancer onset with interferon- β was the longest among DMTs. This may show that studies with mid-term follow-up or spontaneous non-systematic assessment of cancer incidence might be misleading in addressing this association, since it was found that a longer exposure duration to DMTs and use of multiple DMTs could increase the risk of cancer [28].

Our study is the first to assess the link between dimethyl fumarate and cancer to date. This association, although limited, constantly increased over time. Immunosuppressant DMTs are suspected to increase the risk of cancer by attenuating anti-tumour immune responses leading to tumour growth. This could explain an increased risk of cancer with azathioprine, cyclophosphamide, and mitoxantrone in pwMS [28]. Furthermore, this study showed that four DMTs prescribed to pwMS were associated with various cancer types, the most noticeable being the nervous system and gynecologic and genito-urinary tract cancers. Natalizumab may have also been associated with hematologic malignancies. The risk of nervous system cancers in pwMS may be attributable to a surveillance bias [4]. The surveillance bias could also affect several other cancer types because pwMS are more likely to pass medical examinations, for example when developing ADRs other than cancer, which could lead to an unexpected diagnosis of latent malignancies. The likeliness of developing gynecologic and hematologic malignancies as compared to other cancers may reflect the demographic characteristics of pwMS (age), since MS is more likely to occur in young women. Fingolimod was only associated with skin cancer types and is consistent with the low proportion of cases resulting in death in our findings and with the attention engendered in the pivotal trials for an increased risk of skin cancer and suggested dermatological examination. This is further consistent with fingolimod only being associated with an increased but limited risk of cancer in a recent propensity matched cohort [27].

In literature, glatiramer acetate, alemtuzumab, ocrelizumab, and teriflunomide were never associated with a risk of cancer and we did not find evidence to support an association either [11]. This absence of association supports our own setting for detection of association between DMTs and cancer. The relatively recent commercialization and marketing of alemtuzumab and ocrelizumab compared to non-pwMS prescribed DMTs may explain the absence of association since cancer development takes time and can be detected several years after treatment initiation. It might also explain that safety issues relying on case reports of thyroid cancer, melanoma, and lymphoproliferative disorders notified in the FDA label of alemtuzumab were not replicated in our study.

Furthermore, additional properties of DMTs could negatively influence the development of cancer. For example, teriflunomide was suspected to downregulate anti-apoptotic proteins and growth factor receptors in cancer cells, interrupt cancer cell survival signalling, induce cancer cell death, abolish cancer stem cells, and disrupt cancer cell mitochondrial function [2]. Although the disproportionality analysis cannot support a protective role of teriflunomide on the development of cancer, it could be an interesting anticancer drug, especially since it shows efficacy at lower doses compared to other drugs that inhibit DNA synthesis (such as methotrexate) [2].

Study Limitations

Studies using pharmacovigilance databases are disadvantaged by underreporting bias, halo bias, lack of clinical information, and sales volumes of drugs. In this study, this was taken into consideration by using the disproportionality analysis which is unaffected by underreporting bias [19]. There were, however, other limitations to the study. We could not access cancer risk factors and could not ensure the exclusion of other non-drug aetiologies, or the prior use of a chemotherapy in some cases (incomplete data), or other treatment history. The likeliness of receiving a DMT reflects the disease activity which may itself interfere with the risk of cancer (indication bias). The case/non-case design of our analyses cannot provide evidence of a causal relationship between DMTs prescribed to pwMS identified and cancer development. In addition, since we chose to restrict the analysis to a DMTs prescribed to the pwMS cohort, we could not assess positive and negative controls. ADRs are more likely to be notified shortly after post marketing and several drugs with distant marketing dates may be difficult to compare on a determined window period [19]. To address this issue, we investigated the changes of the r-ORs over time (secondary outcome) and restricted the setting of our study to reports from January 2000.

The putative causal pathway of developing cancer for pwMS treated with DMTs is highly affected in the case of a prior history of cancer. Therefore, we chose to exclude reports of an anticancer drug as a proxy to a history of cancer. Non-SAEs and SAEs may not have had the same probability of being reported, and data completeness may be different, thus altering multivariate analyses and leading to apparent discordances. Since cancer is almost always reported as a serious condition according to the pharmacovigilance criteria (Supplementary Methods), we excluded non-serious reports to reduce the notification bias. The incidence of SAEs cannot be assessed in pharmacovigilance database, because the denominator (the total number of pwMS treated with DMTs) is not available. However, the incidence of several cancer types had already been assessed in pwMS registries [28].

In conclusion, natalizumab, interferon- β , dimethyl fumarate, and fingolimod were associated with a significantly greater reporting of cancer compared to other DMTs prescribed to pwMS. Cancer was found to occur in younger

pwMS and several years after the treatment initiation. Prospective registries for pwMS with systematic assessment of cancer diagnosis are needed to deliver further evidence in the future. In addition to the recommendations already set for the general population, the increase of cancer development in younger pwMS may advocate for regular systematic cancer screening (especially for immunosuppressors) and the need for clinical recommendations based on frequency and monitoring for this screening type. Longitudinal population studies focusing attention on DMTs, especially the newer, are needed to replicate these findings.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01073-y>.

Required Author Forms Disclosure forms provided by the authors are available with the online version of this article.

Author Contributions The results presented in this study do not represent the opinion of the UMC or the World Health Organization. We would like to thank the custom search team at the Uppsala Monitoring Centre (Uppsala, Sweden) research department for providing the VigiBase® extract case level data (VigiBase® and the WHO global database of individual case safety reports), as this study would not have been possible without them. The authors would also like to thank Sarina Yaghobian from AcaciaTools for editing the manuscript.

Funding There was no funding source dedicated to this study. The study was supported by the Caen Normandy University Hospital (CHU Caen Normandie) and the Normandy University (Université de Caen Normandie) in France.

Data Availability Data for this study is the property of the World Health Organization and is not available from the corresponding author.

Declarations

Conflict of Interest Charles Dolladille declares no competing interests. Basile Chrétien declares no competing interests. Laure Peyro-Saint-Paul declares no competing interests. Joachim Alexandre declares no competing interests. Olivier Dejardin declares no competing interests. Sophie Fedrizzi declares no competing interests. Gilles Defer has received personal compensation for the scientific advisory board for Biogen, Novartis, Genzyme, Merck Serono, Roche, and Teva. He has received speaker honoraria and travel grants from Merck Serono, Biogen, Novartis, Roche, Genzyme, and Teva. His institution has received research support in his department from Merck Serono, Biogen, Novartis, and Genzyme.

References

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. :25.
- Melamed E, Lee MW. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2020 Apr 17];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02954/full>
- Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol*. 2007 Apr;19(2):209–16.
- Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1170–7.
- Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain J Neurol*. 2012 Oct;135(Pt 10):2973–9.
- Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbye M, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15;118(4):979–84.
- Midgard R, Glatte E, Grønning M, Riise T, Edland A, Nyland H. Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand*. 1996 Jun;93(6):411–5.
- Hajiebrahimi M, Montgomery S, Burkill S, Bahmanyar S. Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer among Multiple Sclerosis Patients. *PLOS ONE*. 2016 Oct 24;11(10):e0165027.
- Sun LM, Lin CL, Chung CJ, Liang JA, Sung FC, Kao CH. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2014 Feb;21(2):238–44.
- Grytten N, Myhr KM, Celius EG, Benjaminsen E, Kampman M, Midgard R, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler J*. 2019 Oct 1;135245851987724.
- Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1304–11.
- Kingwell E, Evans C, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, Tremlett H. Assessment of cancer risk with β -interferon treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1096–102.
- Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D, Moraga MS, Hennessy B, Alteri E. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 Apr;17(4):431–40.
- Achiron A, Barak Y, Gail M, Mandel M, Pee D, Ayyagari R, et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Feb;89(3):265–70.
- STROBE Statement: Home [Internet]. [cited 2018 Feb 4]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>
- Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Apr 18]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2764543>
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1579–89.
- Chrétien B, Lelong-Boulouard V, Chantepie S, Sassier M, Bertho M, Brazo P, et al. Haematologic malignancies associated with clozapine v. all other antipsychotic agents: a pharmacovigilance study in VigiBase®. *Psychol Med*. 2020 Feb 10;1–8.
- Faillie JL. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. *Thérapie*. 2018 Jun;73(3):247–55.
- Chrétien B, Dolladille C, Hamel-Sénécal L, Sassier M, Faillie JL, Miremont-Salamé G, et al. Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect? *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Jul 24;1–6.
- Mislevy RJ. Review of Statistical Analysis with Missing Data. *J Educ Stat*. 1991;16(2):150–5.

22. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data, 3rd Edition | Wiley [Internet]. Wiley. 2019 [cited 2020 Apr 18]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Statistical+Analysis+with+Missing+Data%2C+3rd+Edition-p-9780470526798>
23. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. The BMJ [Internet]. 2009 Jun 29 [cited 2020 Apr 22];338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714692/>
24. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. J Stat Softw. 2011 Dec 12;45(1):1–67.
25. Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, Ekuma O, McClintock C, Seitz D, et al. Cancer Incidence and Mortality Rates in Multiple Sclerosis: A Matched Cohort Study. Neurology. 2021 Jan 26;96(4):e501–12.
26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
27. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. Ann Neurol. 2020 May;87(5):688–99.
28. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. CNS Drugs. 2018;32(10):939–49.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer

Charles Dolladille, MD, MSc; Stéphane Ederhy, MD; Marion Sassier, PharmD, MSc; Jennifer Cautela, MD; Franck Thuny, MD, PhD; Ariel A. Cohen, MD, PhD; Sophie Fedrizzi, PharmD, MSc; Basile Chrétien, PharmD, MSc; Angélique Da-Silva, MD; Anne-Flore Plane, MD, MSc; Damien Legallois, MD, MSc; Paul U. Milliez, MD, PhD; Véronique Lelong-Boulouard, PharmD, PhD; Joachim Alexandre, MD, PhD

IMPORTANCE Limited information is available on the safety of a rechallenge with an immune checkpoint inhibitor (ICI) after an immune-related adverse event (irAE).

OBJECTIVE To identify the recurrence rate of the same irAE that prompted discontinuation of ICI therapy after an ICI rechallenge in patients with cancer and to identify the clinical features associated with such recurrences.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This observational, cross-sectional, pharmacovigilance cohort study examined individual case safety reports from the World Health Organization database VigiBase, which contains case reports from more than 130 countries. Case reports were extracted from database inception (1967) to September 1, 2019. All consecutive ICI cases with at least 1 associated irAE were included.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was the rate of recurrence of the initial irAE after an ICI rechallenge. Secondary outcomes included the factors associated with the recurrence after a rechallenge among informative rechallenges, the recurrence rate according to the ICI regimen (anti-programmed cell death 1 or anti-programmed cell death ligand 1 monotherapy, anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monotherapy, or combination therapy), and the rate of occurrence of a different irAE after a rechallenge.

RESULTS A total of 24 079 irAE cases associated with at least 1 ICI were identified. Among the irAEs, 452 of 6123 irAEs associated with ICI rechallenges (7.4%) were informative rechallenges. One hundred thirty recurrences (28.8%; 95% CI, 24.8-33.1) of the initial irAE were observed. In a rechallenge, colitis (reporting odds ratio [OR], 1.77; 95% CI, 1.14-2.75; $P = .01$), hepatitis (reporting OR, 3.38; 95% CI, 1.31-8.74; $P = .01$), and pneumonitis (reporting OR, 2.26; 95% CI, 1.18-4.32; $P = .01$) were associated with a higher recurrence rate, whereas adrenal events were associated with a lower recurrence rate (reporting OR, 0.33; 95% CI, 0.13-0.86; $P = .03$) compared with other irAEs.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE This cohort study found a 28.8% recurrence rate of the same irAE associated with the discontinuation of ICI therapy after a rechallenge with the same ICI. Resuming ICI therapy could be considered for select patients, with appropriate monitoring and use of standard treatment algorithms to identify and treat toxic effects.

[+ Author Audio Interview](#)

[+ Supplemental content](#)

JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726
Published online April 16, 2020.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Charles Dolladille, MD, MSc, Normandie University, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-oncology Program, Department of Pharmacology, Avenue de la Côte de Nacre, F-14000 Caen, France (Dolladille-c@chu-caen.fr).

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have substantially improved clinical outcomes in many types of cancer and are increasingly being used in early disease settings.¹ Responses to treatment occur in a substantial fraction of patients and are frequently durable and even curative. The number of patients exposed to ICIs has increased in recent years and will continue to grow because indications for this therapy have been extended.²⁻⁴

Use of ICIs has been associated with immune-related adverse events (irAEs) that are potentially severe or even fatal.^{5,6} Immune-related adverse events occur mostly in the colon, liver, lungs, pituitary gland, thyroid, and skin, although uncommon adverse events have involved the heart, nervous system, and other organs.⁵

Most irAEs resolve after discontinuation of the ICI and treatment with steroids. Current oncological guidelines⁷⁻⁹ recommend permanent discontinuation of ICIs for only the most severe irAEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 4). Thus, an ICI rechallenge after temporary discontinuation appears conceivable in many cases, but only limited data are available on the safety of a rechallenge after an irAE. Recent studies of an ICI rechallenge in small cohorts have reported a recurrence rate of an identical irAE ranging from 18% to 42%.¹⁰⁻¹⁴ These results, although precursory, mainly focused on anti-programmed cell death 1 (PD-1) and/or anti-programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) ICIs or on a specific irAE, such as colitis. Larger cohorts of patients receiving any ICI regimen are mandatory for evaluating the safety of a rechallenge.

In this study, we aimed to identify the recurrence rate of the same irAE that prompted therapy ICI discontinuation after an ICI rechallenge and to further characterize the safety of a rechallenge after a first irAE in patients with cancer. We used Vigibase, the World Health Organization pharmacovigilance database managed by the Uppsala Monitoring Centre in Sweden.

Methods

Study Design and Data Sources

This retrospective, cross-sectional, pharmacovigilance cohort study¹⁵ used data from Vigibase, a database that contains more than 20 million individual case safety reports (referred to as *cases* according to the case or noncase methods in pharmacovigilance databases) received from at least 130 member countries of the World Health Organization Programme for International Drug Monitoring. The cases originate from different sources, including health care professionals, patients, and pharmaceutical companies, and the sources are generally notified after ICI marketing. We extracted irAE cases from database inception (1967) to September 1, 2019. The Local Ethics Committee of Caen University Hospital (Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé) determined that this study was exempt from formal institutional review board review and informed consent because it used anonymous data.

Key Points

Question What is the recurrence rate of an immune-related adverse event after the resumption of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with cancer?

Findings In this cohort study of 24 079 immune-related adverse events associated with at least 1 ICI, the recurrence rate of the same immune-related adverse event that prompted discontinuation of ICI therapy was 28.8% after patients received a rechallenge with the same ICI. In a rechallenge, colitis, hepatitis, and pneumonitis had higher recurrence rates compared with other immune-related adverse events.

Meaning Findings of this study suggest that resumption of ICI therapy could be considered for select patients, with appropriate monitoring and use of standard treatment algorithms to identify and treat toxic effects.

Procedures and Description of the Pharmacovigilance Cohort

We included all consecutive irAE cases associated with ICI therapy. The irAEs were identified using the preferred terms of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 21.1 (eAppendix 1 in the [Supplement](#)). The ICI drugs were anti-PD-1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab, and cemiplimab), anti-PD-L1 antibodies (atezolizumab, avelumab, and durvalumab), and anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) antibodies (ipilimumab, tremelimumab). We classified ICI regimens as anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy, anti-CTLA-4 monotherapy, and the combination of anti-PD-1 or anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 therapies.

Regarding the initial irAE, we collected administrative information (country, type of report, and type of reporter), demographic data (age, sex), and drug and irAE data (drug indication, time to irAE onset and rechallenge data, nature and seriousness of the irAE, and mortality associated with the irAE). Each adverse drug reaction was characterized as serious or non-serious according to the World Health Organization definition. A serious reaction was defined as an adverse drug reaction associated with death, life-threatening situation, hospitalization or prolongation of hospitalization, persistent incapacity or disability, and situations judged clinically serious by the physician reporting the case. The Extract Case Level structure of the Vigibase allows the retrieval of rechallenge information, when documented, in cases (eAppendix 2 in the [Supplement](#)). Therefore, we identified, among irAEs, the rechallenges (those mentioned in cases) and the informative rechallenges (those with available recurrence status, such as recurrence of the same reaction or no recurrence). The occurrence of a different irAE after an ICI rechallenge was also collected when available; this analysis was only exploratory because the occurrence of a different irAE was not systematically reported in Vigibase. Pharmacovigilance centers can update the cases by adding details on adverse drug reactions. Thus, we classified irAE cases as initial or updated.

Outcomes

The primary outcome was the rate of recurrence of the same irAE after an ICI rechallenge among informative rechallenges.

allenges. Secondary outcomes included rechallenge and non-rechallenge cases, the factors associated with the recurrence after a rechallenge among informative rechallenges, the ICI regimen (anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy, anti-CTLA-4 monotherapy, or combination therapy), and the rate of occurrence of a different irAE after an ICI rechallenge (among informative rechallenges).

Statistical Analysis

The recurrence rate was obtained by dividing the number of cases with an irAE recurrence by the number of informative rechallenges and was expressed as a percentage. The recurrence rate differed from an incidence rate; the recurrence rate calculation did not use the total number of patients treated with a drug. The 95% CI for binomial proportion was estimated with the Agresti-Coull method. Qualitative variables were reported as frequency (percentage), and quantitative variables were reported as a median with interquartile range (IQR). The rechallenge and nonrechallenge cases were compared using the χ^2 test or Fisher exact test for qualitative variables and the unpaired Kruskal-Wallis test for quantitative variables. A disproportionality analysis was performed to identify the factors associated with the recurrence among informative rechallenges. Disproportionality was not used to identify the associations between the ICI and irAEs (eAppendix 3 in the Supplement).

Univariate and multivariate reporting odds ratios (reporting ORs) with 95% CIs were computed using a logistic regression model. *P* values were computed using an unpaired, 2-tailed Wald test. The threshold for statistical significance was set at a 2-sided *P* < .05. Independent variables were selected with a stepwise procedure in the multivariate model. Statistical analyses and data management were performed from November 21, 2019, to December 10, 2019, using R for Windows, version 3.5.3 (R Project for Statistical Computing).

Results

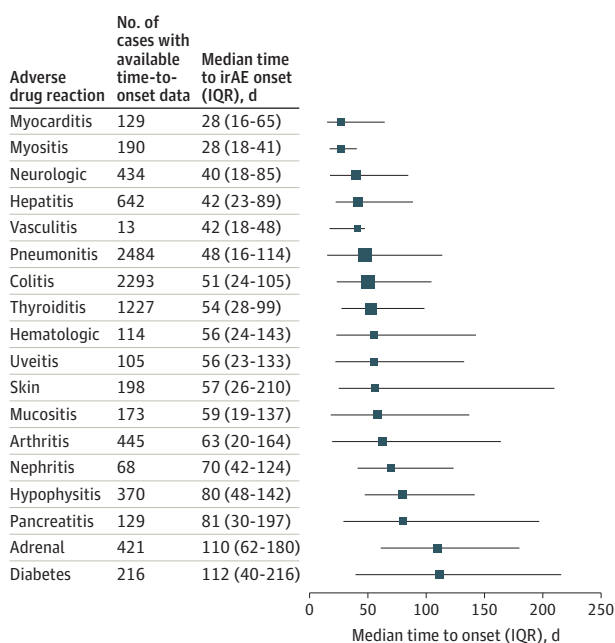
Immune-Related Adverse Events

Of the 20 471 248 total cases identified in Vigibase, 24 079 (0.1%) were irAEs associated with at least 1 ICI (eFigure 1 in the Supplement). The first irAE case associated with ICI therapy was registered in Vigibase in 2006 (irAE cases are described in eTable 1 in the Supplement). Median (IQR) time to onset of initial irAE ranged from 28 (16-65) days for myocarditis to 112 (40-216) days for diabetes (Figure 1). Most irAEs were deemed serious (*n* = 20 190 [85.6%] of 23 578 with available data), and 2680 (11.4% of 23 580 with available data) were fatal.

ICI Rechallenges

Among the 24 079 irAEs, 6123 (25.4%) were associated with an ICI rechallenge (Table 1); eTable 2 in the Supplement shows the clinical characteristics of the initial irAEs associated with at least 1 ICI in the rechallenge and the nonrechallenge cases. For patients initially treated with combination therapy (*n* = 972 [15.9%]), a rechallenge was administered with either anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy (*n* = 504 [51.9%]), anti-CTLA-4

Figure 1. Time to Onset of Initial Immune-Related Adverse Events



Squares represent the median and whiskers represent the interquartile range (IQR) of time to immune-related adverse event (irAE) onset. Square size is log-proportional to the number of cases.

monotherapy (*n* = 52 [5.3%]), or combination therapy (*n* = 416 [42.8%]).

Rechallenge was more frequently administered in patients with head and neck (rechallenge cases: *n* = 132 [2.4%] vs nonrechallenge cases: *n* = 284 [1.9%]), kidney (538 [10.0%] vs 849 [5.6%]), and urinary tract (208 [3.9%] vs 334 [2.2%]) cancers and less frequently in those with gynecological (47 [0.9%] vs 245 [1.6%]), lung (2099 [38.9%] vs 6356 [41.9%]), and prostate (8 [0.1%] vs 93 [0.6%]) cancers. In addition, rechallenge more frequently occurred after endocrine irAEs (adrenal rechallenge cases: *n* = 374 [6.1%] vs nonrechallenge cases: *n* = 815 [4.5%], diabetes: 245 [4.0%] vs 511 [2.8%], thyroiditis: 779 [12.7%] vs 1977 [11.0%], and uveitis: 97 [1.6%] vs 172 [1.0%]) and was less commonly reported after pneumonitis (1288 [21.0%] vs 4001 [22.3%]). The irAEs associated with high mortality rates in the literature⁶ (ie, myocarditis and neurological irAEs) were equally represented in the rechallenge (myocarditis: 102 [1.7%]; neurological: 424 [6.9%]) and nonrechallenge (myocarditis: 345 [1.9%]; neurological: 1243 [6.9%]) cases in this study. Median (IQR) time to onset for each type of initial irAE was similar among the rechallenge and nonrechallenge cases (eTable 3 in the Supplement).

Rechallenge with anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy (rechallenge cases: *n* = 4360 [71.2%] vs nonrechallenge cases: *n* = 12 303 [68.5%]) and combination therapy (972 [15.9%] vs 2345 [13.1%]) was administered more frequently than rechallenge with anti-CTLA-4 monotherapy alone (791 [12.9%] vs 3290 [18.3%]) (Table 1). Details about the 24 079 irAE cases stratified by the ICI regimen are provided in eTables 4 to 6 in the Supplement. Rechallenge cases compared with nonrechallenge cases involved more serious irAEs (5344 [87.3%] vs 14 846

Table 1. Comparison Between Rechallenge and Nonrechallenge Cases After an Immune-Related Adverse Event With at Least 1 Immune Checkpoint Inhibitor (n = 24 079)

Initial irAE	No. (%) Rechallenge after irAE (n = 6123)	No rechallenge after irAE (n = 17 956)
ICI		
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone	4360 (71.2)	12 321 (68.6)
Anti-CTLA-4 alone	791 (12.9)	3290 (18.3)
Combination therapy	972 (15.9)	2345 (13.1)
Type of initial irAE^a		
Adrenal	374 (6.1)	815 (4.5)
Arthritis	491 (8.0)	1372 (7.6)
Colitis	1745 (28.5)	5353 (29.8)
Diabetes	245 (4.0)	511 (2.8)
Hematological	92 (1.5)	268 (1.5)
Hepatitis	473 (7.7)	1444 (8.0)
Hypophysitis	353 (5.8)	1136 (6.3)
Mucositis	135 (2.2)	374 (2.1)
Myocarditis	102 (1.7)	345 (1.9)
Myositis	152 (2.5)	455 (2.5)
Nephritis	78 (1.3)	198 (1.1)
Neurological	424 (6.9)	1243 (6.9)
Pancreatitis	119 (1.9)	332 (1.8)
Pneumonitis	1288 (21.0)	4001 (22.3)
Skin	155 (2.5)	478 (2.7)
Thyroiditis	779 (12.7)	1977 (11.0)
Uveitis	97 (1.6)	172 (1.0)
Vasculitis	16 (0.3)	48 (0.3)
Initial irAE		
Serious	5344 (87.3)	14 846 (85.1)
Fatal	643 (10.5)	2037 (11.7)

Abbreviations: CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1.

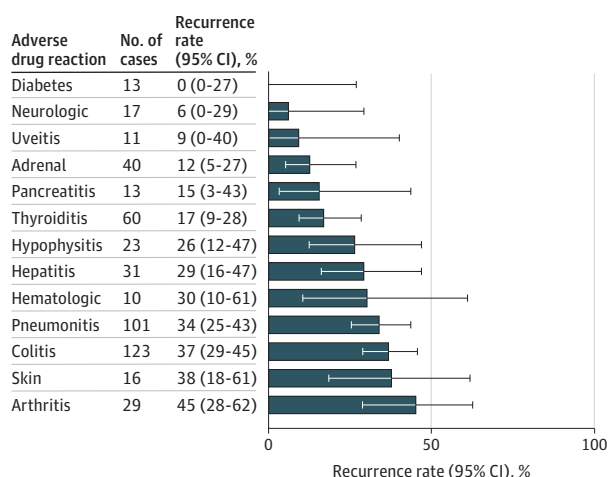
^a A case can have multiple initial irAEs; counts of initial irAEs exceeded the number of cases.

[85.1%]) according to the pharmacological definition and fewer deaths (643 [10.5%] vs 2037 [11.7%]). The proportion of updated cases was higher in the rechallenge compared with non-rechallenge cases.

Rate of irAE Recurrence After ICI Rechallenge

Among the 6123 irAEs associated with ICI rechallenges, 452 (7.4%) were informative rechallenges (eTable 7 in the [Supplement](#) compares the characteristics of informative and noninformative rechallenges). Among the informative rechallenges, 130 (28.8%; 95% CI, 24.8-33.1) were a recurrence of the initial irAE. The rates of recurrence stratified by the organs involved in the initial irAE are shown in [Figure 2](#). Myocarditis recurred in 0 of 3 patients, and neurological irAEs recurred in 3 of 19 patients. The 1 case with vasculitis (0.8%) as the initial irAE had a recurrence of vasculitis after a rechallenge ([Table 2](#)). The recurrence rate was 28.6% (n = 105; 95% CI, 24.0%-33.2%) after anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy resump-

Figure 2. Rate of Recurrence According to the Initial Immune-Related Adverse Event



tion, 47.4% (n = 7; 95% CI, 24.8%-69.9%) after anti-CTLA-4 monotherapy resumption, and 43.5% (n = 18; 95% CI, 29.1%-57.8%) after combination therapy resumption.

Among informative rechallenges, the occurrence of a different irAE after a rechallenge was reported in 20 cases (4.4%). Colitis was the most frequent irAE reported in 10 cases (50.0%) (eTable 8 in the [Supplement](#)).

Factors Associated With Recurrence Among Informative Rechallenges

[Table 2](#) shows the factors associated with recurrence after informative rechallenges. In the univariate analysis, age, sex, and ICI regimen were not associated with recurrence. In the rechallenge, colitis was associated with a higher recurrence rate (reporting OR, 1.77; 95% CI, 1.14-2.75; $P = .01$), whereas adrenal irAEs were associated with a lower recurrence rate (reporting OR, 0.33; 95% CI, 0.13-0.86; $P = .03$) compared with other irAEs. In the multivariate analysis, after adjusting for age, sex, ICI regimen, follow-up status, and irAE types, the following variables were associated with a higher irAE recurrence rate: anti-CTLA-4 regimen (reporting OR, 3.5; 95% CI, 1.05-11.64; $P = .04$), age, colitis (reporting OR, 2.99; 95% CI, 1.6-5.59; $P < .001$), hepatitis (reporting OR, 3.38; 95% CI, 1.31-8.74; $P = .01$), and pneumonitis (reporting OR, 2.26; 95% CI, 1.18-4.32; $P = .01$).

Median (IQR) times to initial irAE onset were comparable between recurring and nonrecurring irAEs except for initial pneumonitis, which appeared to occur later in recurring vs nonrecurring irAEs (88 [58-178] days vs 44 [20-90] days) (eTable 9 in the [Supplement](#)). In a subgroup analysis stratified by ICI regimen (eFigure 2 and eTables 10 to 12 in the [Supplement](#)), we extracted 60 informative rechallenges after combination therapy. Among these cases, 29 (48.3%) were rechallenges with an anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy, 7 (11.7%) with an anti-CTLA-4 monotherapy, and 24 (40.0%) with the same combination therapy. Pneumonitis recurred after combination therapy in 85.7% of cases (4 out of 4 patients after combination therapy rechallenge, and 2 out of 3 patients after anti-PD-1

Table 2. Factors Associated With the Recurrence of the Same Immune-Related Adverse Event

Initial irAE	No. (%)		Reporting OR (95% CI)	
	Recurrence after ICI rechallenge (n = 130)	No recurrence after ICI rechallenge (n = 322)	Univariate analysis	Multivariate analysis
ICI				
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone	105 (80.8)	265 (82.3)	0.9 (0.54-1.52)	NA
Anti-CTLA-4 alone	7 (5.4)	15 (4.7)	1.16 (0.46-2.93)	3.5 (1.05-11.64)
Combination therapy	18 (13.8)	42 (13.0)	1.07 (0.59-1.94)	NA
Type of initial irAE ^a				
Adrenal	5 (3.8)	35 (10.9)	0.33 (0.13-0.86)	NA
Arthritis	13 (10.0)	16 (5.0)	2.12 (0.99-4.55)	NA
Colitis	47 (36.2)	78 (24.2)	1.77 (1.14-2.75)	2.99 (1.60-5.59)
Diabetes	0	13 (4.0)	NA	NA
Hematological	3 (2.3)	7 (2.2)	1.06 (0.27-4.18)	NA
Hepatitis	11 (8.5)	22 (6.8)	1.26 (0.59-2.68)	3.38 (1.31-8.74)
Hypophysitis	6 (4.6)	17 (5.3)	0.87 (0.33-2.25)	NA
Mucositis	2 (1.5)	3 (0.9)	1.66 (0.27-10.06)	NA
Myocarditis	0	3 (0.9)	NA	NA
Myositis	2 (1.5)	7 (2.2)	0.7 (0.14-3.43)	NA
Nephritis	4 (3.1)	4 (1.2)	2.52 (0.62-10.25)	4.92 (0.94-25.64)
Neurological	3 (2.3)	16 (5.0)	0.45 (0.13-1.58)	NA
Pancreatitis	3 (2.3)	11 (3.4)	0.67 (0.18-2.43)	NA
Pneumonitis	36 (27.7)	67 (20.8)	1.46 (0.91-2.33)	2.26 (1.18-4.32)
Skin	6 (4.6)	10 (3.1)	1.51 (0.54-4.24)	3.21 (0.81-12.75)
Thyroiditis	11 (8.5)	50 (15.5)	0.5 (0.25-1.00)	0.37 (0.12-1.16)
Uveitis	1 (0.8)	10 (3.1)	0.24 (0.03-1.91)	NA
Vasculitis	1 (0.8)	0	NA	NA
Initial irAE				
Serious	118 (90.8)	297 (92.2)	0.83 (0.40-1.70)	NA
Fatal	8 (6.2)	13 (4.0)	1.56 (0.63-3.85)	NA

Abbreviations: CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; NA, not applicable; OR, odds ratio; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1.

^a A case can have multiple initial irAEs; counts of initial irAEs exceeded the number of cases. Adjustment variables were age, sex, ICI regimen, type of initial irAE, case seriousness, and follow-up status.

or anti-PD-L1 monotherapy rechallenge) (eTable 13 in the Supplement).

Discussion

To our knowledge, this study reports on the most extensive characterization of a rechallenge with the same ICI therapy after a first irAE using cases from Vigibase. Despite the retrospective design and the absence of Common Terminology Criteria for Adverse Events grading data, the study has a number of strengths, such as the inclusion of a broad spectrum of all ICI regimens labeled to date (anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy, anti-CTLA-4 monotherapy, or combination therapy), whereas previous studies focused on anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone¹⁴; all types of cancer; or all irAEs, including those associated with high mortality rates (ie, myocarditis and neurological irAEs). This study also identified 452 informative ICI rechallenges, which, to our knowledge, represent the largest collection to date.

Overall, we found that about one-quarter to one-third of patients who discontinued ICI therapy after a first irAE had a recurrence of the same irAE after rechallenge with the same ICI; a different irAE occurred in 4.4% of patients. These recur-

rence rates were similar to those found in case series,¹⁰⁻¹⁴ although several factors played a role in our estimations. First, pharmacovigilance notifications are usually performed shortly after the adverse event, so irAEs with a delayed recurrence may be missed. Second, Vigibase can retrieve rechallenge information only for the same adverse event associated with the same drug, and the occurrence of other adverse events (different from the initial event) after drug rechallenge is not systematically reported.

In the present study, the total rate of irAE occurrence after an ICI rechallenge was approximately one-third of cases. Pollack et al¹² retrospectively examined 80 patients who had a rechallenge with an anti-PD-1 alone after several initial irAEs. Over a median follow-up period of 14.3 months, the same irAE occurred in 18%, and any type of irAE occurred in 39% of the patients after the ICI rechallenge. Santini et al¹³ retrospectively identified 68 patients with advanced non-small cell lung cancer who were treated with anti-PD-1 or anti-PD-L1 either as monotherapy or in combination with anti-CTLA-4. Of these patients, 38 (55.9%) received a rechallenge with an anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy alone. Over a median follow-up of 14.3 months, the same irAE occurred in 26% of the patients, and any type of irAE occurred in 52% of the patients after the ICI rechallenge. Abu-Sbeih et al¹¹ also retrospectively analyzed 167

patients who resumed an ICI regimen (19.2% anti-CTLA-4 alone and 80.8% anti-PD-1 or anti-PD-L1 alone) after improvement of colitis and diarrhea irAEs. Colitis and diarrhea recurred in 57 patients (34%). In the retrospective cohort study by Simonaggio et al,¹⁴ of the 93 patients who experienced an initial irAE with an anti-PD-1 or anti-PD-L1 drug, 40 (43%) received a rechallenge with the same drug. Over a median follow-up of 14 months, the same irAE occurred in 42% of the patients, and any irAE type occurred in 55% of the cohort.

We described additional characteristics of recurrence in this study, which complement the traits published in previous case series.¹¹⁻¹⁴ The recurrence rates for colitis, hepatitis, and pneumonitis were higher after rechallenge compared with other irAEs, whereas the recurrence rate for adrenal irAEs was lower than that for other irAEs. A possible explanation for this latter finding is that the administration of a steroid replacement therapy precludes the relapse of the disease. Another explanation is the absence of reversibility of adrenal irAEs. In the subgroup analysis, the irAE recurrence rate differed according to the irAE type and the ICI regimen. After combination therapy, recurrence occurred most frequently after pneumonitis (85.7% of the cases, or in 4 of 4 patients after combination therapy rechallenge and 2 of 3 patients after anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy rechallenge). These findings are consistent with those in previous reports,^{12,16} which highlighted that ICIs did not exhibit similar toxic effect profiles and risk of recurrence. In this study, initial irAEs that are considered to be the most life-threatening,⁶ including myocarditis and neurological irAEs, did not appear to be associated with higher recurrence rates compared with other initial irAEs; myocarditis recurred in 0 of 3 patients and neurological irAEs recurred in 3 of 19 patients.

With regard to the safety of resuming combination therapy after a first irAE, available information is scarce. Pollack et al¹² demonstrated that a rechallenge with anti-PD-1 therapy after an irAE during a combination treatment with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 drugs for metastatic melanoma was associated with recurrence of the same irAE in 18% of patients and with the occurrence of a different irAE in 21% of patients. In the present study, 60 informative rechallenges after combination therapy were extracted. Among the 24 patients who received the rechallenge with the same combination therapy, 4 of 4 cases of pneumonitis recurred, suggesting that clinicians must be cautious in such cases (eTable 13 in the [Supplement](#)).

The question of whether to administer ICI rechallenge is crucial. Practical guidelines for irAE management are based on clinical observations and expert consensus, but they do not discuss the possibility of a rechallenge.^{8,9,17} Randomized studies have shown that patients with irAEs may have favorable clinical outcomes after ICI discontinuation.^{18,19} Thus, many patients with ongoing stable or responding disease may not need an ICI rechallenge as maintenance therapy, although assessment of long-term data are needed to examine this issue. Patients who progress after the discontinuation of an ICI for irAE occurrence may find an ICI rechallenge to be beneficial. In the absence of specific recommendations, the decision to rechallenge must be discussed in each case and may be considered

for select patients. In this context, a multidisciplinary review board may be valuable, along with appropriate monitoring and standard treatment algorithms for identifying and treating the toxic effects of this therapy.

Limitations

This study has several limitations. First, it evaluated only cases that involved a rechallenge with the same ICI drug after a first irAE and only the recurrence of the same irAE. Occurrence of a different irAE after a rechallenge could be assessed only in an exploratory manner owing to the limited available information in VigiBase. Moreover, data on the seriousness and fatality of the recurrent irAEs were not available in the database. Although some data regarding life-threatening initial irAEs (ie, myocarditis and neurological irAEs) were included in this study, clinicians should use their critical judgment and extreme caution in administering an ICI rechallenge to patients with such irAEs. Ninety-two percent of the rechallenge cases in the database were not informative as they did not provide the rechallenge outcome; therefore, most of the numerical results presented here are indicative of general patterns. Recurrence rates may be higher in updated cases (reporting bias). However, information regarding the management of the initial irAE is lacking; in particular, extracting data on the use of corticosteroids or any immunosuppressive drugs is not possible; these drugs can be reported in the cases, but it is not possible to distinguish whether they were prescribed for irAE management or introduced a long time before and independent of the irAE. Moreover, data on the delay between ICI discontinuation and rechallenge were not available.

In addition, pharmacovigilance databases have some bias, such as underreported and missing data. All cases in VigiBase are self-reported using the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* terms; therefore, additional clinical data regarding irAE severity, particularly Common Terminology Criteria for Adverse Events classification and toxic effect management, are not reported. Moreover, although the Extract Case Level structure differs from the standard database in VigiBase in that it includes information on drug rechallenge, it does not contain any information on the severity and management of the second adverse event. Pharmacovigilance analyses allow for signal detection and generate hypotheses that need to be replicated, ideally in prospective clinical studies.

Conclusions

To our knowledge, this is the largest cohort study to assess the safety of resuming the same ICI drug (anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy, anti-CTLA-4 monotherapy, and combination therapy) after an initial irAE. Overall, ICI rechallenge was associated with a recurrence of the same irAE in one-quarter to one-third of the cases. In a rechallenge, colitis, hepatitis, and pneumonitis had a higher recurrence rate compared with other irAEs. Rechallenge conditions require further investigation in a prospective clinical trial.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: February 24, 2020.

Published Online: April 16, 2020.
doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726

Author Affiliations: Normandie University, University of Caen Normandy, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen Normandie, PICARO Cardio-oncology Program, Department of Pharmacology, EA 4650, Signalisation, Électrophysiologie et Imagerie des Lésions d'Ischémie-Reperfusion Myocardique, Caen, France (Dolladille, Alexandre); Hôpitaux Universitaires Paris-Est, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Antoine, Service de Cardiologie, Unico, Unité de Cardio-Oncologie APHP, GRC Groupe de Recherche Clinique en Cardio Oncologie, Inserm 856, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France (Ederhy, Cohen); CHU de Caen Normandie, Department of Pharmacology, Caen, France (Sassier, Fedrizzi, Chrétien, Da-Silva, Lelong-Boulouard); Aix-Marseille Mediterranean University, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France (Cautela, Thuny); Cardio-Oncology Center, Unit of Heart Failure and Valvular Heart Diseases, Department of Cardiology, Hôpital Nord, Marseille, France (Cautela, Thuny); Centre de Recherche Cardiovasculaire et Nutrition, Inserm 1263, Inra, Marseille, France (Cautela, Thuny); Groupe Méditerranéen de Cardio-Oncologie, Marseille, France (Cautela, Thuny); Oncosafety Network of the Early Phases Cancer Trials Center, Marseille, France (Cautela, Thuny); Centre François Baclesse Centre de Lutte Contre le Cancer (Cancer Centre), Caen, France (Da-Silva); CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-oncology Program, Department of Cardiology, Caen, France (Plane); Normandie University, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-oncology Program, Department of Cardiology, EA 4650, Signalisation, Électrophysiologie et Imagerie des Lésions d'Ischémie-Reperfusion Myocardique, Caen, France (Legallois, Milliez).

Author Contributions: Dr Dolladille had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Dolladille, Sassier, Cautela, Plane, Milliez, Lelong-Boulouard, Alexandre.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Dolladille, Ederhy, Cautela, Thuny, Cohen, Fedrizzi, Chrétien, Da-Silva, Legallois, Milliez.

Drafting of the manuscript: Dolladille, Milliez, Alexandre.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Dolladille, Fedrizzi.

Administrative, technical, or material support: Thuny, Alexandre.

Supervision: Dolladille, Ederhy, Cautela, Milliez, Lelong-Boulouard, Alexandre.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Plane reported receiving consultant and lecture fees from Novartis. No other disclosures were reported.

Funding/Support: This study was funded by CHU Caen Normandie and Université de Caen Normandie.

Role of the Funder/Sponsor: The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Disclaimer: The information presented in this study does not represent the opinion of the Uppsala Monitoring Centre or the World Health Organization.

Additional Contributions: Sophie Rushton-Smith, PhD, MedLink Healthcare Communications, provided editing assistance on the final version of this article and received compensation from the authors. The research team at the Uppsala Monitoring Centre (Uppsala, Sweden) undertook customized searches and provided case-level data from VigiBase, the World Health Organization global database of individual case safety reports; without this team, this study would not have been possible. Members of this team received no additional compensation, outside of their usual salary, for their contributions.

REFERENCES

- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883-895. doi:10.1016/S1473-0425(16)30098-5
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi:10.1056/NEJMra1703481
- Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-574. doi:10.1093/annonc/mdv623
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. 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;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
- Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of rechallenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2714-2718. doi:10.1200/JCO.19.01623
- Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2738-2745. doi:10.1200/JCO.19.00320
- Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29(1):250-255. doi:10.1093/annonc/mdx642
- Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-1099. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0755
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310-1317. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
- Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589. doi:10.1016/S1473-0425(18)30608-9
- Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(2):368-376. doi:10.1093/annonc/mdw443
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. doi:10.1186/s40425-017-0300-z
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006-2017. doi:10.1056/NEJMoa1414428
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270-1271. doi:10.1056/NEJMcl509660

RESEARCH ARTICLE

Chimeric antigen receptor T-cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study

Charles Dolladille^{1,2} | Stéphane Ederhy³ | Emilien Ezine⁴ | Sylvain Choquet⁵ |
 Lee S. Nguyen^{6,7} | Joachim Alexandre^{1,2} | Javid J. Moslehi⁸ | Agnès Dechartres⁹ |
 Joe-Elie Salem^{5,8} 

¹Department of Pharmacology, CHU de Caen, Caen, France

²Université Caen Normandie, Medical School, EA 4650, Signalisation, Électrophysiologie et Imagerie des Lésions d'Ischémie-reperfusion Myocardique, Caen, France

³Hôpitaux Universitaires Paris-Est, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Antoine, Service de Cardiologie, Unico, Unité de Cardio-Oncologie APHP.6, GRC, Groupe de Recherche Clinique en Cardio Oncologie, INSERM 856, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

⁴Department of Onco-Dermatology, CHU de Caen, Caen, France

⁵Department of Hematology, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁶CMC Ambroise Paré, Research & Innovation, Neuilly-sur-Seine, France

⁷Department of Pharmacology, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, CIC-1901, INSERM, Sorbonne Université, APHP.Sorbonne UNICO-GRECO Cardio-Oncology Program, Paris, France

⁸Vanderbilt University Medical Center, Department of Medicine, Cardio-Oncology Program, Nashville, Tennessee, USA

⁹Département de Santé Publique, Centre de Pharmacoépidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), CIC-1901, Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

Correspondence

Joe-Elie Salem, Department of Pharmacology, Centre d'Investigation Clinique Paris-Est, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France.

Email: joe-elie.salem@aphp.fr

Abstract

Chimeric-antigen-receptor T cells directed against CD19 (CAR-T) are emerging hematological therapeutics with scarce data on its overall safety profile spectrum. To determine the clinical features and incidence of adverse-drug reactions (ADR) associated with CAR-T. This observational, cross-sectional, pharmacovigilance cohort study examined individual case safety reports from the World Health Organization database VigiBase and meta-analysis of data from CAR-T trials and cohorts in the literature was also performed through March, 2020. The primary objective was to identify ADR associated with approved CAR-T (axicabtagene-ciloleucel; tisagenlecleucel). We conducted a Bayesian disproportionate analysis with the 95% lower credibility-interval of information component (IC₀₂₅, significance > 0). We also performed a systematic-review and meta-analysis of CAR-T trials and cohorts in the literature to evaluate ADR incidence. Nine ADR classes were associated with CAR-T: Cytokine release syndrome (CRS, n = 1378, IC₀₂₅ = 4.24), neurological disorders (n = 963, IC₀₂₅ = 2.42), hematological disorders (n = 532, IC₀₂₅ = 3.32), infections (n = 287, IC₀₂₅ = 2.38), cardiovascular disorders (n = 256, IC₀₂₅ = 2.81), pulmonary disorders (n = 186, IC₀₂₅ = 3.80), reno-metabolic disorders (n = 123, IC₀₂₅ = 1.89), hemophagocytic-lymphohistiocytosis (n = 36, IC₀₂₅ = 5.01) and hepatic disorders (n = 32, IC₀₂₅ = 2.49). ADR-related fatalities accounted for 99/1783 (5.5%) of the reports and 262/1783 (14.7%) for all-cause mortality. These ADR-related fatalities were associated with hemophagocytic-lymphohistiocytosis, cerebral vascular disorder, infections, and respiratory failure. In meta-analyses, the most frequent any-grade ADRs were CRS, hematological disorders, and neurological disorders. Fatal ADR were most found with neurological disorders, CRS, and infections. Note, CAR-T infusion may be associated with severe ADR mainly following the week of administration, though rarely fatal. Infections, hemophagocytic-lymphohistiocytosis and end organ failures including neurological or lung involvements require scrutiny.

1 | INTRODUCTION

Chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) directed against CD19 have shown efficacy in children and adults affected by several hematological malignancies including relapsed or refractory leukemias and lymphomas. In refractory large B-cell lymphoma, the phase 2 trial of axicabtagene-ciloleucel (Axi) ZUMA-1¹ showed an objective response rate of 82% and a complete response rate of 54%. The phase 2 trial of tisagenlecleucel-T (Tisa, tisagenlecleucel, INN) JULIET² showed an overall response rate of 52%. The B-cell lymphoblastic leukemia patients also had great benefits of tisagenlecleucel, with 81% overall remission rate at 3 months in a phase 2 trial.³ While the use of these paradigm-shifting therapies is increasing, so are reports of associated specific adverse drug reactions (ADRs), including cytokine release syndrome (CRS) and the neurotoxicity syndrome.⁴ Moreover, a variety of other ADRs have been observed in clinical trials, such as hematological disorders, infections or cardiovascular disorders.^{1,2} Since head-to-head comparison trials between CAR-T and other anticancer therapeutics are not yet available, the association between CAR-T and these non-specific ADRs is not established and less frequent adverse events may have been missed. Moreover, the safety profile of CAR-T has been described in small individual clinical trials, but data on the overall picture concerning the ADR relative frequency and factors associated with mortality warrants further investigations in large cohorts of patients, including in the real-world population.

The aim of the present study was to evaluate the overall spectrum of the safety profile of CAR-T with a combined approach using the World Health Organization (WHO) pharmacovigilance database for ADR identification completed by a systematic review and meta-analysis of CAR-T clinical trials and cohorts to study incidence of these identified ADR.

2 | METHODS

2.1 | VigiBase disproportionality analysis

2.1.1 | Data source and study design

VigiBase is a worldwide pharmacovigilance database gathering Individual Case Safety Reports (referred to as *reports*) from over 130 members.⁵ VigiBase was already described and used to identify and characterize ADRs associated with anticancer drugs, including immune checkpoint inhibitors.^{6–10} In the present study, we used the deduplicated VigiBase (supplementary-methods) to perform a retrospective, disproportionality analysis of reports from January, 1, 2015 (year of first CAR-T report in VigiBase) up to March 1, 2020. Accuracy of VigiMatch, a probabilistic record-matching algorithm used for the detection and exclusion of duplicates in VigiBase, has been described elsewhere.¹¹ The reports related to ADR significantly associated with CAR-T (Axi or Tisa) in VigiBase were referred to as the CAR-T cohort. The STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in

Epidemiology) statement was used to report the present cohort study.¹² The study protocol was registered (NCT04279470) and our local Ethic Committee approved this study.

2.1.2 | Variables

Exposure variables were Axi and Tisa. Outcome variables were the ADR identified with the Medical Dictionary for Regulatory activities (MedDRA) terms and grouped in ADR classes and subclasses (supplementary methods, Figure S1 and Table S1). The time from CAR-T infusion to ADR onset was also collected in days. Other variables of interest included reporting year, reporting source, world region, and reporter as well as patient data (age and sex), co-reported drugs, and fatality (ADR-related, and all-cause).

Statistical analysis

We first identified in VigiBase ADR significantly associated with a greater reporting for CAR-T compared to all other drugs in the database. Then, we compared the ADR reporting between Axi and Tisa, investigated the factors associated with mortality reporting among CAR-T reports, and described the clinico-demographical features of CAR-T reports. Disproportionality analysis is the reference method to assess the association between a drug and an ADR in pharmacovigilance databases and was described elsewhere.^{6,7,13} The Information Component (IC) is a Bayesian shrinkage statistic that was specifically developed and used in VigiBase to optimize the signal to noise discrimination of disproportionality analysis. We used the IC and the lower-end of its 95% credibility interval (IC₀₂₅) to evaluate the association between ADR reporting and CAR-T versus full database, our primary outcome.^{6,7,13} An IC₀₂₅ > 0 was deemed significant (supplementary methods for details on the ADR identification and classification).^{6,14,15} Fatality rate 95% confidence intervals (CIs) were computed using the Agresti-Coull method.¹⁶ The Reporting Odds Ratio (r-OR) is a statistic that allows for univariate and multivariate comparisons of ADR reporting between drugs or with outcomes.⁶ We used the ROR to compare ADR reporting between Axi and Tisa and a multivariate logistic regression model with stepwise variable selection based on the Bayesian Information Criteria¹⁷ after imputation of missing data (supplementary methods), to identify the factors associated with mortality in CAR-T reports. A *p* value < 0.05 was deemed significant. Missing data reporting complied with the *Guidelines for reporting analysis potentially affected by missing data*.^{18–20}

2.2 | Systematic review and meta-analysis of clinical trials

The study protocol was prospectively registered to the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, CRD42020172544) and was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Table S2).²¹

2.2.1 | Search strategy and selection process

On March 8, 2020, we searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov, the WHO international clinical trials registry platform, EudraCT from inception as well as abstracts from the ASCO, ESMO, ASH and EHA congresses in the last 3 years. The search algorithm included free-text words and keywords related to CAR-T (supplementary methods). Both interventional and prospective or retrospective observational studies were included, with the exclusion of cross-sectional studies, cross-over studies, case series, and case reports. Two review authors (CD, SE) independently screened titles and abstracts against eligibility criteria and disagreements were resolved by consensus.

2.2.2 | Data extraction

Data extraction was also performed in duplicate (CD, SE) using a dedicated data extraction form published manuscripts and corresponding registration whenever available (supplementary methods). We collected general characteristics as well as safety data.

2.2.3 | Outcomes

The primary outcomes for the systematic review and meta-analysis were the incidence of any-grade, serious (either as defined by the National Cancer Institute guidelines for investigators or Common Terminology Criteria for Adverse Events grade 3 or higher ADRs, supplementary methods) and fatal ADR in patients with cancer treated with CAR-T, considering only ADR that were significantly associated with CAR-T in the VigiBase disproportionality analysis.

2.2.4 | Risk of bias

Two authors (C.D., S.E.) independently evaluated the risk of bias using the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist for cohort studies and disagreements were resolved by consensus.²²

2.2.5 | Statistical analysis

We conducted random effect meta-analyses to compute the incidence rate and its 95%CI of each classes and subclasses of ADR using a logit transformation and the inverse variance weighting. The denominator for the incidence rates was the number of patients exposed to CAR-T in the respective studies. Heterogeneity was evaluated with the I^2 . Subgroups analyses were conducted to identify potential sources of heterogeneity. Pearson correlation coefficient was used, as appropriate. All the statistical analyses were performed with R (version 3.5.3), and the R-packages “meta” and “mice”.

2.2.6 | Quality of evidence

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group methodology was used to assess the quality of evidence for all the outcomes.²³

2.3 | Patients and public involvement

This research was done without patient involvement. Patients were not invited to comment on the study design and were not consulted to develop patient relevant outcomes or interpret the results. Patients were not invited to contribute to the writing or editing of this document for readability or accuracy.

3 | RESULTS

3.1 | VigiBase - disproportionality analysis for CAR-T

There were 2075 reports related to CAR-T in VigiBase, including Axi (1226, 59.1%) and Tisa (849, 40.9%) with CAR-T being suspected to be responsible for the ADR in 99.3% ($n = 2061$). Disproportionality analyses showed that nine ADR classes had a greater reporting versus all other drugs in the database: CRS (including pyrexia and hypotension) ($n = 1378$, $IC_{025} = 4.24$), neurological disorders ($n = 963$, $IC_{025} = 2.42$), hematological disorders ($n = 532$, $IC_{025} = 3.32$), infections ($n = 287$, $IC_{025} = 2.38$), cardiovascular disorders and systemic effusions ($n = 256$, $IC_{025} = 2.81$), pulmonary disorders ($n = 186$, $IC_{025} = 3.80$), reno-metabolic disorders ($n = 123$, $IC_{025} = 1.89$), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ($n = 36$, $IC_{025} = 5.01$) and hepatic disorders ($n = 32$, $IC_{025} = 2.49$). Evolution of IC/IC_{025} over years for these ADR classes are shown in Figure 1. These nine ADR classes were subdivided into 45 ADR subclasses corresponding to refined medical diagnoses (Table 1). Comparison of the nine ADR classes and 45 subclasses reporting between Axi and Tisa is shown in Figure S2.

3.2 | VigiBase - description of the CAR-T cohort

Among the 2061 reports in which CAR-T was considered a liable drug, 1783 referred to ADR classes significantly increased with CAR-T in VigiBase compared to all other drugs in database. Among these over represented ADR (“CAR-T cohort”), median age was 55 years old (interquartile-range [IQR] = 23–65, available in 1170); 920 were men (61.6% of 1422 available) (Table S3). Note, CAR-T was the only suspected drug for ADR in 1555 reports (87.2%). Axi accounted for 1122 (62.9%) and Tisa for 661 (37.1%) reports. Reports were drawn from real-life spontaneous reports in 1285 (72.1%) versus reports issued from studies. Most reports came from the Americas (1436, 80.5%) and the 2018–2019 period (1756, 98.5%). The main CAR-T

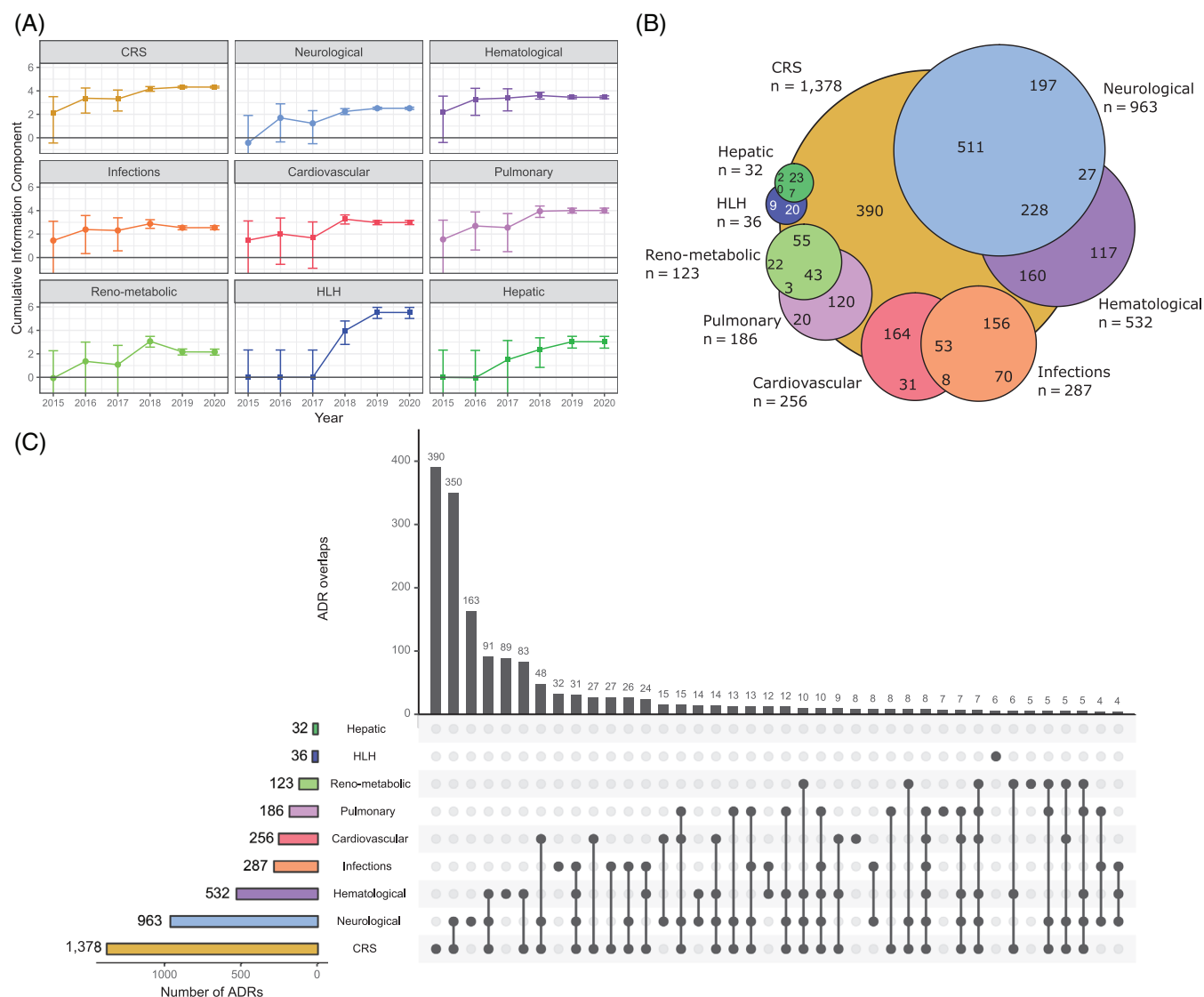


FIGURE 1 (A) Evolution of Information Component (IC) and its 95% credibility interval (IC₀₂₅/IC₉₇₅) over years for the association between the nine classes of adverse drug reaction and chimeric antigen receptor T cells directed against CD19 (CAR-T) in Vigibase®. An IC₀₂₅ > 0 is deemed significant. (B, C) Overlap between the nine adverse drug reactions classes CAR-T cohort in Vigibase (n = 1783). Due to graphical limitations, a restricted number of overlaps are presented in (B), and only the 40 most frequent intersections are presented in (C), (see Figure S3 for additional information). CRS, cytokine release syndrome including pyrexia and hypotension; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis

indications were lymphoma (1048, 71.9% of 1458 available) and leukemia (409, 28.0% of 1458 available). Malignant neoplasm progression was co-reported in 125 (7.0%). The ADR was considered serious in 1698 (95.2%); ADR-related fatality was reported in 99 (5.5%), and all-cause fatality in 262 (14.7%). When compared to lymphoma patients, leukemia patients were younger, were almost exclusively treated with Tisa (98.8%), presented more often hematological disorders, infections, neurological disorders, pulmonary disorders and reno-metabolic disorders, and had higher mortality rates (either ADR-related and all-cause) (Table S3). A description of the characteristics of cases by ADR class is shown in Table S4. Overlap within these nine ADR classes and their respective time to onset are shown in Figures 1 and 2 and Figure S3. Most ADR classes

overlapped with CRS (range of overlap: 73–94%). The median time to onset (in days) was significantly longer for neurological disorders (7 days, IQR = 5–12), hematological disorders (8 days, IQR = 3–28) and infections (10 days, IQR = 5–26) ($p < 0.001$ for all), versus CRS (4 days, IQR = 3–7). ADR-related mortality ranged from 31% (95%CI = [18–47]) (11/36 cases) after HLH; to 1% (95%CI = [0–2]) (6/532 cases) after hematological disorders (Figure 2). The ADR-related, cancer progression-associated and all-cause mortality rates according to ADR are shown in Figure 2. Top neurological disorders described included confusion (293/963, 30.4%), encephalopathy (279/963, 29.0%), headache (117/963, 12.1%) and movement disorders (90/963, 9.3%). Neurological disorders related mortality was 2.4% ($n = 23/963$, 95%CI = [2–4]).

TABLE 1 Disproportionality analysis in VigiBase identifying greater reporting of adverse drug reactions (ADR) associated with chimeric antigen receptor T-cells directed against CD19 (CAR-T) Axicabtagene ciloleucel (n = 1226) or Tisagenlecleucel-T (n = 849) versus full database and meta-analysis of incidence rate of ADR in clinical trials for ADR subclasses associated with CAR-T in VigiBase

ADR classes (n = 9) and subclasses (n = 45)	VigiBase® analysis				Meta-analysis of clinical trials				I ² (All/serious/fatal)
	N _{total} (%)	N _{serious} (%)	N _{fatal} (%)	IC ₀₂₅	N _{studies} (All/serious/fatal)	Any-grade ADR incidence rate % [95%CI]	Serious ADR incidence rate % [95%CI]	Fatal ADR incidence rate % [95%CI]	
Cytokine release syndrome (N _{total} : 1378)									
Cytokine release syndrome including pyrexia and hypotension	1378 (66.4)	1322 (95.9)	28 (2)	4.24	21/18/5	72.2 [61.4–81]	23.5 [14.1–36.6]	1.8 [0.8–3.9]	91/94/22
Neurological disorders (N _{total} : 963)									
Brain edema	18 (0.9)	18 (100)	5 (27.8)	3.06	3/1/2	1.6 [0.4–5.2]	0.5 [0–6.9]	0.4 [0.1–1.8]	0/–/0
Cerebral vascular disorder	23 (1.1)	23 (100)	7 (30.4)	1.27	2/2/1	1.7 [0.4–6.7]	1.7 [0.4–6.7]	0.9 [0.1–6.3]	0/0/–
Confusional state	293 (14.1)	283 (96.6)	1 (0.3)	2.16	5/5/1	22.6 [16–31.1]	5.4 [2.8–10.2]	0.5 [0–6.9]	38/22/–
Encephalopathy	279 (13.4)	276 (98.9)	3 (1.1)	6.81	8/10/2	35.8 [20.5–54.6]	17.2 [10.9–26]	2.5 [0.1–36.8]	92/81/69
Facial paralysis	12 (0.6)	12 (100)	0 (0)	2.11	2/1/1	2.3 [0.6–8.6]	0.5 [0–6.9]	0.5 [0–6.9]	30/–/–
Headache	117 (5.6)	109 (93.2)	1 (0.9)	0.39	7/7/1	34 [18.8–53.5]	2.7 [1.5–5.1]	0.5 [0–6.9]	91/0/–
Movement disorder	90 (4.3)	88 (97.8)	1 (1.1)	1.92	3/2/1	12.7 [3.3–37.9]	1.8 [0.5–6.1]	0.5 [0–6.9]	87/0/–
Neuromuscular disorders	29 (1.4)	28 (96.6)	0 (0)	0.95	2/1/1	14.7 [9.7–21.7]	0.9 [0.1–6.3]	0.5 [0–6.9]	0/–/–
Seizure	61 (2.9)	61 (100)	0 (0)	1.89	3/3/1	6.8 [3.2–13.8]	3.5 [1.1–10.2]	0.5 [0–6.9]	43/37/–
Unspecified neurotoxicity	592 (28.5)	578 (97.6)	7 (1.2)	7.60	12/8/2	38.7 [27.8–50.8]	18.1 [12.1–26.3]	1.4 [0.3–6.6]	90/76/0
Hematological disorders (N _{total} : 532)									
Anemia	35 (1.7)	34 (97.1)	0 (0)	0.70	7/6/1	44.2 [30.2–59.2]	26.7 [12.7–47.6]	0.5 [0–6.9]	85/91/–
Cytopenia	158 (7.6)	153 (96.8)	3 (1.9)	3.76	5/2/1	22.3 [7.1–51.9]	9.3 [0.4–70.9]	0.5 [0–6.9]	96/95/–
Disseminated intravascular coagulation	30 (1.4)	30 (100)	2 (6.7)	4.32	3/3/2	3.9 [0.9–15.2]	3.5 [0.8–14.2]	0.9 [0.2–4.5]	63/68/0
Graft versus host disease	3 (0.1)	3 (100)	0 (0)	0.13	–/–/–	–	–	–	–/–/–
Hypogammaglobulinemia	121 (5.8)	118 (97.5)	0 (0)	6.97	2/2/1	37.7 [5–87.4]	1.7 [0.4–7.4]	0.5 [0–6.9]	98/21/–
Lymphopenia	41 (2.0)	40 (97.6)	0 (0)	4.08	3/1/1	34.4 [4.3–86]	7.4 [3.7–14.1]	0.5 [0–6.9]	97/–/–
Neutropenia	232 (11.2)	226 (97.4)	1 (0.4)	3.63	8/10/1	39.1 [20.2–61.9]	29.8 [16.8–47.1]	0.5 [0–6.9]	92/91/–
Thrombocytopenia	56 (2.7)	54 (96.4)	0 (0)	2.07	5/6/1	29.4 [15.2–49]	18.7 [11.1–29.6]	0.5 [0–6.9]	85/79/–
Unspecified coagulopathy	45 (2.2)	44 (97.8)	0 (0)	4.4	2/2/1	2.6 [0.5–11.8]	2.1 [0.2–17.1]	0.5 [0–6.9]	53/59/–
Infections (N _{total} : 287)									
Clostridium difficile infections	38 (1.8)	37 (97.4)	0 (0)	2.99	5/4/1	5.4 [3.2–8.9]	2.9 [1.3–6.3]	0.5 [0–6.9]	0/0/–
Fungal infections	55 (2.7)	55 (100)	12 (21.8)	2.97	3/2/2	9.1 [0.7–60]	1.9 [0.2–16.7]	0.9 [0.2–4.5]	93/48/0
Gram-negative bacilli infections	16 (0.8)	16 (100)	0 (0)	3.19	2/2/1	1.2 [0.3–4.8]	1.2 [0.3–4.8]	0.5 [0–6.9]	0/0/–

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

ADR classes (n = 9) and subclasses (n = 45)	VigiBase® analysis				Meta-analysis of clinical trials				I ² (All/serious/fatal)
	N _{total} (%)	N _{serious} (%)	N _{fatal} (%)	IC ₀₂₅	N _{studies} (All/serious/fatal)	Any-grade ADR incidence rate % [95%CI]	Serious ADR incidence rate % [95%CI]	Fatal ADR incidence rate % [95%CI]	
Gram-positive cocci infections	48 (2.3)	48 (100)	0 (0)	3.72	2/3/-	2.3 [0.6-8.8]	2.5 [0.9-6.4]	-	0/0/-
Infections - pathogen unspecified	156 (7.5)	152 (97.4)	22 (14.1)	1.62	10/11/3	32.9 [19.4-49.9]	9.7 [6-15.4]	1.3 [0.4-4.3]	90/74/0
Septic shock	18 (0.9)	18 (100)	7 (38.9)	2.38	-/1/-	-	2.7 [0.7-10]	-	-/-/-
Virus	51 (2.5)	50 (98)	1 (2)	4.00	3/2/1	3.5 [1.1-10.2]	1.9 [0.6-5.6]	0.5 [0-6.9]	37/0/-
Cardiovascular disorders and systemic effusions (N _{total} : 256)									
Capillary leak syndrome	6 (0.3)	6 (100)	0 (0)	2.14	2/2/1	7.3 [1.2-33.7]	3.7 [0.1-58.9]	0.5 [0-6.9]	87/85/-
Cardiac arrest	20 (1.0)	20 (100)	7 (35)	1.47	2/3/1	3.7 [1.5-8.5]	3.8 [1.9-7.4]	0.5 [0-6.9]	0/0/-
Deep vein thrombosis	11 (0.5)	11 (100)	1 (9.1)	0.43	1/1/1	2.8 [0.9-8.3]	0.5 [0-6.9]	0.5 [0-6.9]	-/-/-
Heart failure	65 (3.1)	62 (95.4)	1 (1.5)	3.08	4/5/1	7.3 [4.5-11.6]	4.7 [2.8-8]	0.5 [0-6.9]	0/0/-
Pericardial effusion	13 (0.6)	13 (100)	0 (0)	2.17	-/-/-	-	-	-	-/-/-
Pleural effusion	33 (1.6)	32 (97)	1 (3)	2.66	4/5/1	11.9 [7.5-18.4]	2.5 [1.2-5.1]	0.5 [0-6.9]	20/0/-
Shock	11 (0.5)	11 (100)	1 (9.1)	3.01	-/-/-	-	-	-	-/-/-
Supraventricular tachycardia	49 (2.4)	47 (95.9)	1 (2)	2.43	5/2/1	16.9 [12-23.1]	3.7 [1.5-8.5]	0.5 [0-6.9]	13/0/-
Unspecified tachycardia	124 (6.0)	118 (95.2)	1 (0.8)	3.45	5/3/1	25.4 [12.3-45.3]	2.8 [1.4-5.6]	0.5 [0-6.9]	89/0/-
Ventricular tachycardia	8 (0.4)	8 (100)	1 (12.5)	1.65	1/1/1	2.8 [0.9-8.3]	0.5 [0-6.9]	0.5 [0-6.9]	-/-/-
Pulmonary disorders (N _{total} : 186)									
Respiratory failure	186 (9.0)	183 (98.4)	14 (7.5)	3.80	6/6/1	20.9 [13.6-30.6]	11.1 [6.6-18]	0.5 [0-6.9]	67/51/-
Renal and metabolic disorders (N _{total} : 123)									
Acidosis	23 (1.1)	23 (100)	3 (13)	2.32	4/4/1	9 [5.5-14.5]	3.7 [1.3-9.7]	0.5 [0-6.9]	19/41/-
Adrenal insufficiency	7 (0.3)	7 (100)	0 (0)	1.50	1/1/-	1.6 [0.2-10.6]	1.6 [0.2-10.6]	-	-/-/-
Electrolyte disorders	39 (1.9)	38 (97.4)	1 (2.6)	1.64	8/5/1	34.2 [25.5-44]	9.7 [6.3-14.7]	0.5 [0-6.9]	74/36/-
Kidney failure	64 (3.1)	64 (100)	0 (0)	1.56	8/7/1	16.7 [9.8-27.1]	5.9 [4-8.6]	0.5 [0-6.9]	80/0/-
Tumor lysis syndrome	15 (0.7)	15 (100)	0 (0)	3.32	5/5/1	3.1 [0.5-17.2]	2.7 [1.1-6.7]	0.5 [0-6.9]	83/38/-
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (N _{total} : 36)									
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	36 (1.7)	36 (100)	11 (30.6)	5.01	2/4/1	2.1 [0.4-10.6]	1.9 [0.6-5.8]	0.9 [0.1-6.3]	31/42/-
Hepatic disorders (N _{total} : 32)									
Hepatic injury	32 (1.5)	32 (100)	5 (15.6)	2.49	5/2/1	29 [19.5-40.7]	1.1 [0.2-5.4]	0.5 [0-6.9]	70/0/-

Note: IC₀₂₅: lower-end of the Information Component 95% credibility interval. An IC₀₂₅ > 0 is deemed significant. N_{total} refers to the number of ADR reports associated with CAR-T (VigiBase). N_{fatal} refers to the number of ADR-related fatality (VigiBase). N_{serious} refers to the number of ADR reported as serious (VigiBase). N_{studies} refers to the number of clinical trials contributing to the incidence estimation for any-grade, serious and fatal ADR.

Abbreviations: CI, confidence interval.

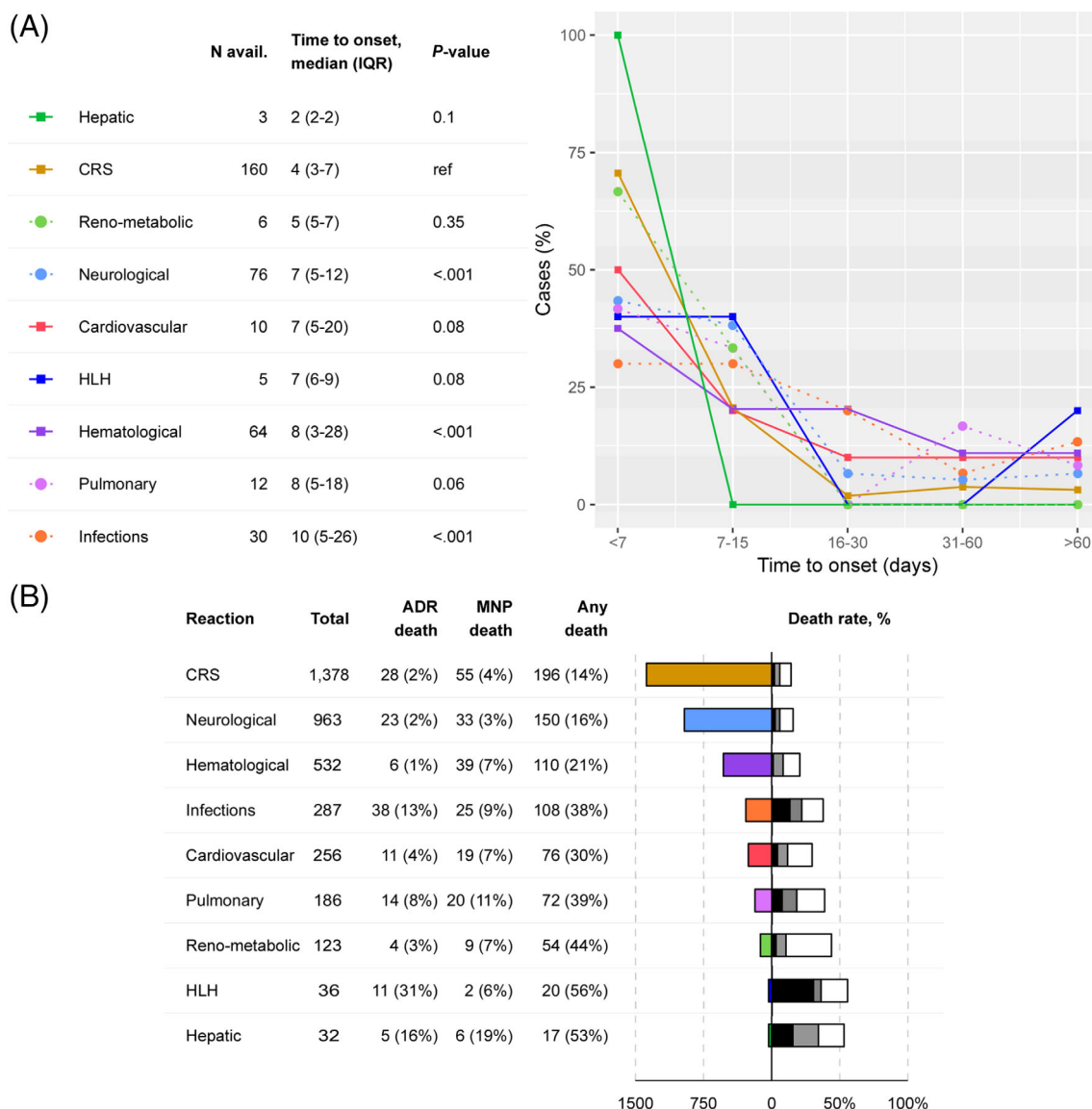


FIGURE 2 (A) Time from drug initiation to adverse drug reaction onset, in days. (B) Adverse drug reaction related fatality, by adverse drug reaction classes within the chimeric antigen receptor T cells directed against CD19 (CAR-T) cohort in VigiBase ($n = 1783$). Black bars: adverse drug reaction (ADR)-related death, gray bars: malignant neoplasm progression (MNP)-related death (excluding ADR-related death), white bars: other or unspecified cause of death. CI, confidence interval; CRS, cytokine release syndrome including pyrexia and hypotension; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IQR, interquartile range

3.3 | VigiBase- factors associated with ADR-related mortality in the VigiBase CAR-T cohort

A multivariate analysis and stepwise variable selection model among the CAR-T cohort showed that the factors associated with a higher reporting of ADR-related mortality were acidosis (Reporting Odds Ratio; ROR = 7.4, 95%CI = [2.4–23.4]), cerebral vascular disorder (ROR = 12.2, 95%CI = [4.3–35.2]), infections (fungal: ROR = 7.4, 95%CI = [3.5–15.7], unspecified pathogen: ROR = 6.6, 95%CI = [3.8–11.4], and septic-shock: ROR = 10.7, 95%CI = [2.6–45.1]), hemophagocytic-lymphohistiocytosis (ROR = 13.3, 95%CI = [5.5–32.3]), and respiratory failure (ROR = 4.0, 95%CI = [2.3–45.1]), Figure 3). Tisa was associated with a higher reporting of ADR-related

mortality in the univariate analysis (ROR = 2.13, 95%CI = [1.42–3.20]) but was not retained in the stepwise variable selection model (Table S5).

3.3.1 | Incidence of adverse drug reactions in meta-analysis of clinical trials

To juxtapose the findings from VigiBase for which estimation of identified ADR incidence is impossible to existing data in clinical trials with CAR-T, we performed a meta-analysis of trials involving Axi and Tisa. The PRISMA flow diagram of study selection is presented in Figure S1. We identified 25 studies reporting safety data (Table S6).

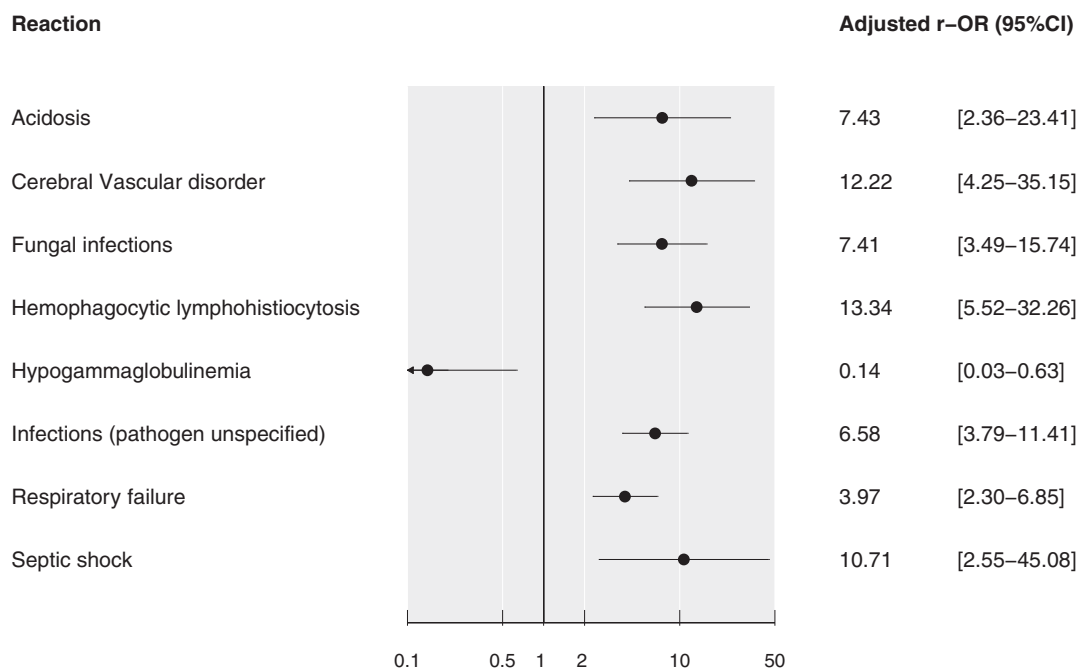


FIGURE 3 Covariates associated with adverse drug reaction related mortality reporting in the chimeric antigen receptor T cells directed against CD19 (CAR-T) cohort in VigiBase (n = 1783). Candidate variables for the stepwise selection procedures were: reporting source, reporter, reporting region, year of reporting, patient age and sex, CAR-T type, drug indication, malignant neoplasm progression, number of ADR classes involved and the 45 ADR subclasses. CI, confidence interval; ROR, reporting-odds ratio

These 25 studies enrolled a total of 1779 patients. Axi was administered in 11/25 studies (44%) (987 patients) and Tisa in 17/25 (68%) (792 patients). Three studies (12%) reported on both Axi and Tisa. Hematologic malignancies were lymphomas in 16 studies (64%), leukemias in 11 (44%) (two reporting on both lymphomas and leukemias) and other in one (4%). Lymphodepleting chemotherapy was the association of cyclophosphamide and fludarabine in a majority of studies (eight of 12 available, 67%). Most studies included adults only (15 of 21 available, 71%). Median follow-up ranged from 2 to 28.6 months. The median age in leukemia studies ranged from 11 to 40-years-old (available in four), versus 57 to 66 in lymphoma studies. Also, leukemia patients were exclusively treated with Tisa, whereas lymphoma patients received more often Axi than Tisa (Axi or mix of Axi and Tisa in 71.4%, 10 of 14 available studies). Risk of bias of the included study is shown in Table S7. The incidence rate for any-grade ADR associated with CAR-T was 72.2% (number of studies = 21, 95% CI = [61.4–81.0], $I^2 = 91\%$) for CRS, 53.4% (studies = 11, 95% CI = [34.3–71.6], $I^2 = 94\%$) for hematological disorders, 39.6% (studies = 17, 95% CI = [29.6–50.5], $I^2 = 91\%$) for neurological disorders, 33.9% (studies = 9, 95% CI = [26.2–42.6], $I^2 = 71\%$) for reno-metabolic disorders, 29% (studies = 5, 95% CI = [19.5–40.7], $I^2 = 70\%$) for hepatic disorders, 27.7% (studies = 11, 95% CI = [15.3–44.8], $I^2 = 90\%$) for infections, 22.5% (studies = 6, 95% CI = [11.2–40.1], $I^2 = 88\%$) for cardiovascular disorders and systemic effusions, 20.9% (studies = 6, 95% CI = [13.6–30.6], $I^2 = 67\%$) for pulmonary disorders and 2.1% (studies = 2, 95% CI = [0.4–10.6], $I^2 = 31\%$) for HLH. The incidence of fatal ADR after CAR-T was highest for CRS (studies = 5, 1.8%, 95% CI = [0.8–3.9], $I^2 = 22\%$), neurological disorders

(studies = 4, 1.7%, 95% CI = [0.4–6.6], $I^2 = 52\%$), infections (studies = 3, 1.3%, 95% CI = [0.4–4.3], $I^2 = 0\%$) and hematological disorders (studies = 2, 0.9% 95% CI = [0.2–4.5], $I^2 = 0\%$). Details on incidence rate per ADR classes and subclasses are shown in Table 1. Details and differences on incidence rate according to CAR-T regimen and subgroup (adults vs. child patients, and malignancy types) analyses are shown in Tables S8 and S9. Correlations between all-grade, serious and fatal ADR incidence rate derived from the meta-analysis and corresponding absolute number of ADR reports in VigiBase were high ($r = 0.74$, $p < 0.001$; $r = 0.60$, $p < 0.001$; $r = 0.53$, $p < 0.001$ respectively, Figure 4). The quality of evidence according to the GRADE scale was judged low for all ADR.

4 | DISCUSSION

We report the most extensive clinical characterization of ADR associated with CAR-T based on the WHO pharmacovigilance database VigiBase, mainly gathering reports from real-life. We identified nine ADR classes and 45 ADR subclasses significantly associated with CAR-T. To overcome one major limitation of VigiBase where number of patients exposed is not available, we determined incidence rate of these relevant ADR using a systematic review of the literature and meta-analysis of data from clinical studies. Interestingly, any-grade incidence computed from clinical trials and number of reports in VigiBase were very consistent, suggesting that analysis of ADR reporting with CAR-T in VigiBase might provide a relevant picture of its toxicity profile. We identified several factors associated with

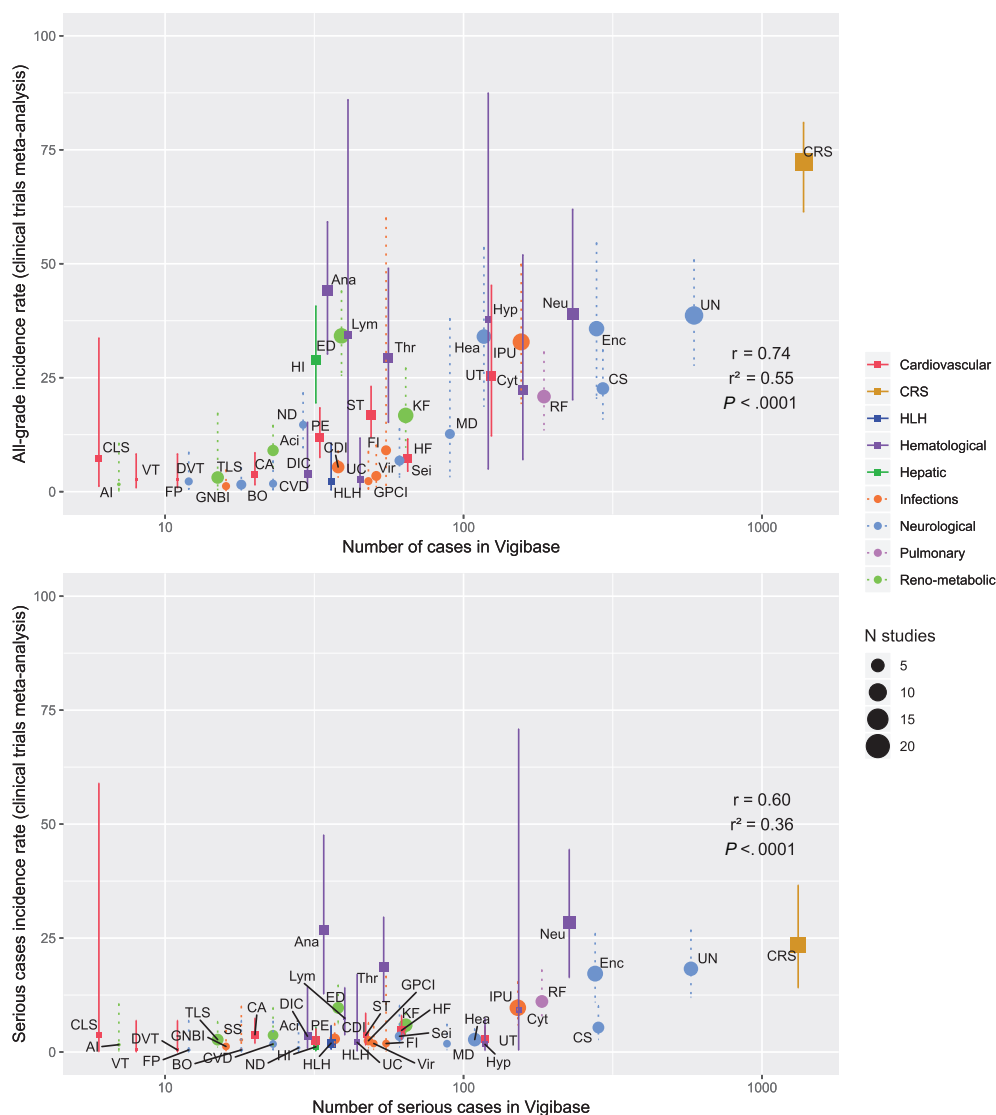


FIGURE 4 Correlation between incidence rate estimated from clinical trials meta-analysis and the number of reports in the chimeric antigen receptor T cells directed against CD19 (CAR-T) cohort in Vigibase for the 45 adverse drug reaction subclasses identified in the disproportionality analysis (A, Any-grade severity cases, B, Serious cases in both the clinical trials meta-analysis and the CAR-T cohort). N studies refers to the number of clinical trials contributing to the incidence estimation in the meta-analysis. Aci, acidosis; AI, adrenal insufficiency; Ana, anemia; BO, brain oedema; CLS, capillary leak syndrome; CA, cardiac arrest; CVD, cerebral vascular disorder; CDI, *Clostridium difficile* infections; CS, confusional state; CRS, cytokine release syndrome including pyrexia and hypotension; Cyt, cytopenia; DVT, deep vein thrombosis; DIC, disseminated intravascular coagulation; ED, electrolyte disorders; Enc, encephalopathy; FP, facial paralysis; FI, fungal infections; GNBI, gram-negative bacilli infections; GPCI, gram-positive cocci infections; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hea, headache; HF, heart failure; HI, hepatic injury; Hyp, hypogammaglobulinemia; IPU, infections - pathogen unspecified; KF, kidney failure; Lym, lymphopenia; MD, movement disorder; ND, neuromuscular disorders; Neu, neutropenia; PE, pleural effusion; RF, respiratory failure; Sei, seizure; ST, supraventricular tachycardia; Thr, thrombocytopenia; TLS, Tumor lysis syndrome; UC, unspecified coagulopathy; UN, unspecified neurotoxicity; UT, unspecified tachycardia; VT, ventricular tachycardia; Vir, virus

subsequent mortality after CAR-T related ADR, including infections with fungal and unspecified pathogens eventually leading to shock, supporting a critical need for early diagnosis of pathogens causing sepsis following CAR-T infusion. End-organ failure including respiratory failure resulting in acidosis also increased the mortality rate. Most ADR (72%) occurred within the first 10 days of treatment, with neurological and hematological disorders and infections occurring later while CRS seemed to occur earlier. Finally, rare but life-threatening

complications may occur and should be monitored following CAR-T infusion, including cerebral vascular disorder and HLH.

A recent review described CRS, neurological toxicity and HLH as the most featured ADR with CAR-T.⁴ Note, CRS is the most common ADR following CAR-T infusion and results from T cell activation after engagement of CAR-T with their targets, leading to a systemic inflammatory response. The immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome may be the result of the diffusion of cytokines and/or to

trafficking of CAR-T into the central nervous system.⁴ High level of C-reactive protein, ferritin and interleukin-6 at baseline were associated with poor outcomes in a post-hoc analysis of a Tisa phase 2 trial.²⁴ Descriptive cohorts previously reported on infections, hematological and cardiovascular disorders and acute kidney injury following CAR-T infusion.^{4,25–28} However, there was no description of pulmonary and metabolic disorders. Incidence rates of ADR in our study were consistent with previous meta-analyses restricted to a small number of reactions.^{29,30} Though, it must be kept in mind that some patients from the meta-analysis (approximately one quarter, 27.8%) may also have been reported in Vigibase (Table S3). In general, no study provided a demonstration of an association between CAR-T and ADR, in the absence of comparator.

Our study provides a comprehensive insight into potential factors and conditions associated with mortality in CAR-T. We highlighted that infections may play an important role on the short-term prognosis of these patients and that close monitoring is warranted to identify and document these conditions. Also, particular attention on blood-gas and lung function may be necessary for early recognition of acidosis. Overall, the first 10 days appear to be the highest risk window period requiring medical attention, except for infections which might occur with more delay.

Potential treatments are being studied to prevent severe CRS and neurological toxicities. Tocilizumab, an interleukin-6 blockade therapy resulted in rapid recovery from CRS in patients treated for refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma.³¹ Early use of tocilizumab might further reduce the risk of severe CRS.³² Steroid therapy can also be effective in attenuating CRS and is currently reserved as second-line therapy after failure of tocilizumab.³³

4.1 | Limitations

Several limitations need to be recognized for Vigibase analysis. Pharmacovigilance analysis allow for signal detection and generate hypothesis which need to be replicated ideally by prospective studies. However, a major strength is that Vigibase aggregates reports collected from over 130 countries, which enables better identification of rare ADRs and broader generalization of our findings. Sources of reports are nonhomogeneous in Vigibase, and there is limited possibility of verification of the work-up justifying the reported diagnosis, nor completeness of all variables. While the CRS and neurotoxicities are very likely to be attributable to CAR-T, other toxicities may at least partially be due to conditioning chemotherapy delivered prior to CAR-T infusion or underlying diseases, especially for hematological disorders and infections. Also, hemophagocytic lymphohistiocytosis may be inconsistently reported in Vigibase, because it is a complex nosological entity and that some centers may have chosen not to report it as such. The mortality rates in Vigibase may be overestimated versus those observed in real world experience such as from the Center for International Blood Marrow Transplant Research.³⁴ Indeed, such discordances are likely explained by a bias toward reporting the most serious cases to Vigibase, since the

procedures of ADR reporting may be long, complex and heterogeneous according to Risk Evaluation and Mitigation Strategies and the marketing company, especially in the US. The value of disproportionality reporting (as the ROR) for several ADR and culprit anticancer drugs has already been demonstrated in various settings^{6,9} nevertheless, there is still a risk that comparisons of disproportionality between medicinal products (herein, Axi vs. Tisa) may be misleading. The exact denominator of patients exposed to CAR-T cannot be evaluated in Vigibase, precluding estimate of incidence using this database but our meta-analysis provides complementary information on the incidence for almost all ADR classes/subclasses identified in Vigibase. The incidence rates computed from the meta-analysis suffered high levels of heterogeneity. Also, as ADR identified in our analysis were not necessarily known to be associated with CAR-T in clinical trials, they might not be systematically reported, which may lead to underestimation of their true incidence.

In conclusion, we comprehensively described the safety profile of CAR-T with all available evidence from pharmacovigilance database and clinical studies. Aggressive supportive care is necessary in these patients, especially identification of infections and acidosis in patients presenting multiple organ failures including the lung. Long-term ADR must be assessed in prospective clinical studies.

ACKNOWLEDGMENTS

The supplied data from Vigibase come from various sources. The likelihood of a causal relationship is not the same in all reports. The information does not represent the opinion of WHO. C.D. and J.E.S. were involved in the planning, conduct, and reporting of the work described in the article. C.D., S.E., E.E. and A.D. were involved in the systematic review and meta-analysis part. All other authors were involved in the conduct of the study, and the editing of the manuscript. J.E.S. is responsible for the overall content as guarantor. All authors agreed on the submitted version.

CONFLICT OF INTEREST

L.S.N. received consulting fees from CorWave SA in 2017. J.J.M. received fees from Pfizer, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Deciphera, Audentes Pharmaceuticals, Nektar, Takeda, Ipsen, Myokardia, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Intrexon, and Regeneron, and is supported by R01 HL141466. J.E.S. has participated to BMS advisory boards. J.A. received consulting fees from Bayer, BMS, Biotronik and participated on Bayer and BMS advisory boards. The other authors declare no conflict of interest.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION

NCT04279470, CRD42020172544

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data for this study are available at <http://www.vigiaccess.org/>. Dissemination to study participants is not possible.

ORCID

Joe-Elie Salem  <https://orcid.org/0000-0002-0331-3307>

REFERENCES

- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-2544.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380:45-56.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-448.
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:86-104. <https://doi.org/10.3322/caac.21596>.
- Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J*. 2008;42:409-419.
- Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1579-1589.
- Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0726>.
- Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol*. 2018;4:1721-1728.
- Alexandre J, Salem J-E, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation - analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;189:89-103. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa037>.
- Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1667-1678.
- Tregunno PM, Fink DB, Fernandez-Fernandez C, Lázaro-Bengoa E, Norén GN. Performance of probabilistic method to detect duplicate individual case safety reports. *Drug Saf*. 2014;37:249-258.
- STROBE Statement: Home. <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>. Accessed February 4, 2018.
- Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*. 2020;75(6):591-598. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>.
- Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res*. 2013;22:57-69.
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:315-321.
- Agresti A, Coull BA. Approximate is Better than "Exact" for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician*. 1998;52:119-126.
- Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat*. 1978;6:461-464.
- Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338:b2393. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>.
- Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. 3rd ed. Wiley; 2019. <https://www.wiley.com/en-us/Statistical+Analysis+with+Missing+Data%2C+3rd+Edition-p-9780470526798>. Accessed April 18, 2020.
- Mislevy RJ. Review of statistical analysis with missing data. *J Educ Stat*. 1991;16:150-155.
- PRISMA. <http://www.prisma-statement.org/>. Accessed September 18, 2018.
- CASP. CASP Checklists. CASP - Crit. Apprais. Ski. Programme. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>. Accessed May 27, 2020.
- GRADE home. <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed November 9, 2018.
- Faramand R, Jain MD, Staedtke V, et al. Identification of early predictive markers of toxicity and efficacy in patients with DLBCL treated with Axicabtagene Ciloleucel. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:S245-S246.
- Hayne J, Kubusek J, Tosh PK, et al. Infectious complications of CAR T-cell therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:S275.
- Nahas G, Komanduri KV, Pereira D, et al. Persistent cytopenias after chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for CD19+ aggressive lymphoma: a single institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:S180.
- Anguille S, Gutgarts V, Jain T, et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy: low incidence and rapid recovery. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020194>.
- Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:3099-3108.
- Zhou H, Luo Y, Zhu S, et al. The efficacy and safety of anti-CD19/CD20 chimeric antigen receptor- T cells immunotherapy in relapsed or refractory B-cell malignancies: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18:929.
- Bin Riaz I, Husnain M, Umar M, et al. Anti-CD 19 and anti-CD 20 chimeric antigen receptor-modified T cells for B-cell malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:S143.
- Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Preliminary results of prophylactic tocilizumab after axicabtagene ciloleucel (AXI-CEL; KTE-C19) treatment for patients with refractory, aggressive non-hodgkin lymphoma (NHL). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):1547.
- Kadauke S, Maude S, Gladney W, et al. Early administration of tocilizumab (Toci) for the prevention of grade 4 cytokine release syndrome (CRS) after CD19-directed CAR T-cell therapy (CTL019). *Cytotherapy*. 2019;21:e2-e3.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127:3321-3330.
- Jagowski S, Hu ZH, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the center for international blood & marrow transplant research (CIBMTR) cellular therapy (CT) registry. *Blood*. 2019;134:766. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130983>.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Dolladille C, Ederhy S, Ezine E, et al. Chimeric antigen receptor T-cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study. *Am J Hematol*. 2021;1-11. <https://doi.org/10.1002/ajh.26259>

Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis

Charles Dolladille ^{1†}, Julia Akroun^{2†}, Pierre-Marie Morice ³,
Anne Dompnmartin², Emilien Ezine ², Marion Sassier⁴, Angélique Da-Silva ⁵,
Anne-Flore Plane⁶, Damien Legallois ⁷, Jean-Mathieu L'Orphelin², and
Joachim Alexandre ^{1*}

¹Normandie Univ, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, Rue des Rochambelles, Caen F-14000; CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Department of Pharmacology, Pharmacoeconomics unit, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France;

²CHU de Caen Normandie, Department of Dermatology, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ³Normandie Univ, UNICAEN, INSERM U1086 ANTICIPE, Team 2 'Biology and Innovative Therapeutics for Ovarian Cancers' (BioTICLA), Avenue du Général Harris, Caen F-14000; CHU de Caen Normandie, Department of Pharmacology, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ⁴Department of Pharmacology, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; ⁵Comprehensive Cancer Center F. Baclesse, Breast cancer unit, Unicancer, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue du Général Harris, Caen F-14000, France; ⁶Department of Cardiology, CHU de Caen Normandie, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France; and

⁷Normandie Univ, UNICAEN, EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, Rue des Rochambelles, Caen F-14000, France; CHU de Caen Normandie, Department of Cardiology, PICARO Cardio-Oncology Program, Avenue de la Côte de Nacre, Caen F-14000, France

Received 19 March 2021; revised 25 June 2021; editorial decision 18 August 2021; accepted 24 August 2021

Aims

The risk and incidence of cardiovascular (CV) immune-related adverse events (irAEs) associated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients remain unknown.

Methods and results

We systematically reviewed all randomized clinical trials (RCTs) including at least one ICI-containing arm and available CV adverse event (CVAE) data in cancer patients in the ClinicalTrials.gov registry, Medline, and the Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, up to 31 August 2020 (CRD42020165672). The primary outcome was the summary risk of 16 different CVAEs associated with ICI exposure vs. controls (placebo and non-placebo) in RCTs. CVAEs with an increased risk associated with ICI exposure were considered as CV irAEs. Summary incidences of CV irAEs identified in our primary outcome analyses were computed using all RCTs including at least one ICI-containing arm. We used a random-effects meta-analysis to obtain Peto odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) and logit transformation and inverse variance weighting to compute summary incidences. Sixty-three unique RCTs with at least one ICI-containing arm (32 518 patients) were retrieved, among which 48 (29 592 patients) had a control arm. Among the 16 CVAEs studied, ICI use was associated with an increased risk of 6 CV irAEs including myocarditis, pericardial diseases, heart failure, dyslipidemia, myocardial infarction, and cerebral arterial ischaemia with higher risks for myocarditis (Peto OR: 4.42, 95% CI: 1.56–12.50, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$) and dyslipidemia (Peto OR: 3.68, 95% CI: 1.89–7.19, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.66$). The incidence of these CVAEs ranged from 3.2 (95% CI 2.0–5.1) to 19.3 (6.7–54.1) per 1000 patients, in studies with a median follow-up ranging from 3.2 to 32.8 months.

Conclusion

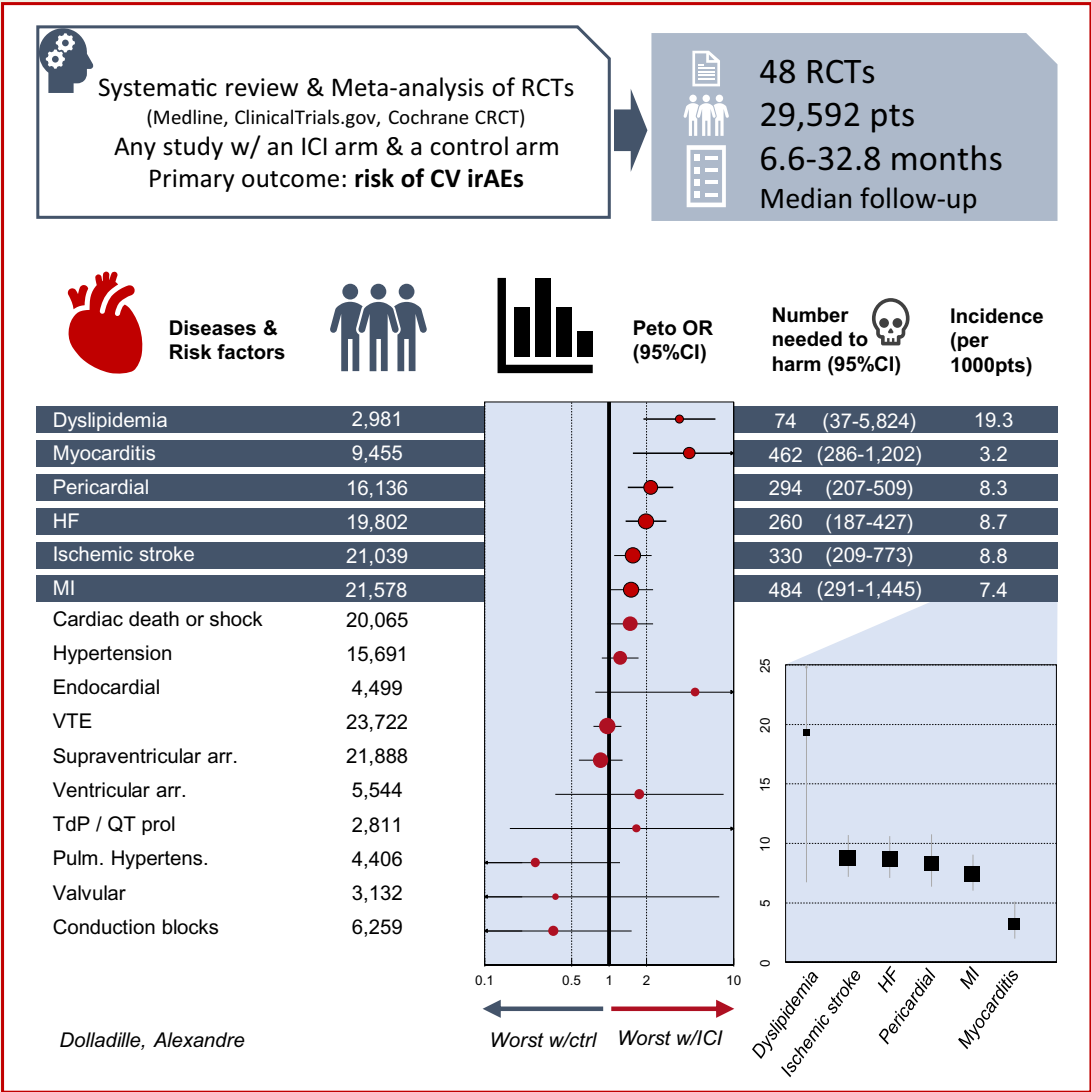
In RCTs, ICI use was associated with six CV irAEs, not confined to myocarditis and pericarditis.

* Corresponding author. Tel: +33 231064670, Fax: +33 231064673, Email: alexandre-j@chu-caen.fr

[†]Charles Dolladille and Julia Akroun equally contributed to this work.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2021. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Graphical Abstract



Cardiovascular immunotoxicities (risk and incidence) of immune checkpoint inhibitors from randomized controlled trials.

Keywords

Cardiovascular adverse event • Immune checkpoint inhibitor • Cancer • Safety meta-analysis • Randomized clinical trials

Introduction

With indications spanning multiple tumour types, immune checkpoint inhibitors (ICIs) used in monotherapy have become the standard of care for many types of cancer.¹ Although these novel immunotherapies were initially designed to treat advanced, refractory, or relapsed cancers, numerous ICIs, most commonly targeting programmed death-1 (PD-1), its ligand (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), are increasingly being used in early disease settings.² The number of patients receiving ICIs

has increased in recent years and will continue to grow because indications for these therapies are ever expanding.^{1,2} Due to the mechanism of action of ICIs, immune-related adverse events (irAEs) against normal tissue were anticipated.³ With the growing number of treated patients, adverse events (AEs) associated with ICI use represent a real challenge for physicians, especially rare events for which standardized guidelines have not been established.³ Cardiovascular AEs (CVAEs) represent major issues for patients with cancer, during and after cancer treatment, and the frequency of CVAEs is higher in the cancer patient population.^{4,5} The majority of

randomized controlled trials (RCTs) studying ICIs underestimated the risk of cardiovascular (CV) irAEs (i.e. myocarditis, pericarditis, and vasculitis), which have secondarily emerged as uncommon but potentially life-threatening AEs.^{6–8} More recently, several CVAEs (i.e. myocardial infarction, heart failure, stroke, Takotsubo syndrome, arrhythmia)^{9–15} were associated with ICI exposure in postmarketing surveillance studies. However, these studies only provide a low level of evidence by design and cannot infer direct causality between ICI use and CVAEs. Further evidence is mandatory to identify among all CVAEs reported in ICI RCTs, which CVAEs are at increased risk and are therefore to be considered as CV irAEs.

The aim of this study was to estimate the risk and incidence of CV irAEs associated with ICI exposure among all CVAEs reported in RCTs using a systematic review and a safety meta-analysis.

Methods

Registration

The study protocol was prospectively registered to the International Prospective Register of Systematic Reviews (registration number: CRD42020165672) and was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Supplementary material online, Table S1).¹⁶ No ethics committee approval or subject informed consent was obtained as this was a retrospective analysis of already published studies.

Data sources, search strategy, and data extraction

A systematic review of the literature was performed in Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the ClinicalTrials.gov register by two reviewers (J.A.L. and P.-M.M.) according to prespecified selection criteria from inception to 7 April 2020. We used both controlled terms (i.e. MeSH terms in MEDLINE) and free-text terms related to ICIs with language restricted to English. Terms related to ICIs [anti-PD-1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab, and cemiplimab), anti-PD-L1 antibodies (atezolizumab, avelumab, and durvalumab), and anti-CTLA-4 antibodies (ipilimumab and tremelimumab)] in the title or abstract (or both) were considered as the sole research domain, and the search strategy included the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying RCTs in Medline.¹⁷ Ongoing surveillance was performed up to 31 August 2020, to identify newly published studies (Medline) or posted results (ClinicalTrials.gov) that might affect the findings of the review. RCTs including at least one ICI-containing arm (including ICI in monotherapy, combination of ICI and ICI associated with other anti-cancer drugs) in adult patients (age ≥18 years) with cancer and available information on CVAEs were eligible for inclusion. Case reports or case series, case-control studies, observational studies, single-arm studies, and nonrandomized trials were excluded. We used a comprehensive step-wise method to capture all available CVAE cases. We described this method previously.¹⁸ First, all available CVAEs classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in RCTs on ICIs reported on ClinicalTrials.gov were extracted.^{19,20} Second, if reported CVAEs were not available on ClinicalTrials.gov, all reported CVAEs were extracted from published RCTs. Last, regarding RCTs for which we had neither available CVAEs on ClinicalTrials.gov nor available CVAEs in publications, corresponding authors or sponsors of the study were contacted by e-mail to provide the required information. We checked each RCT identified to avoid double counting, and only RCTs for which CVAEs were available were retained in our final analyses. RCTs

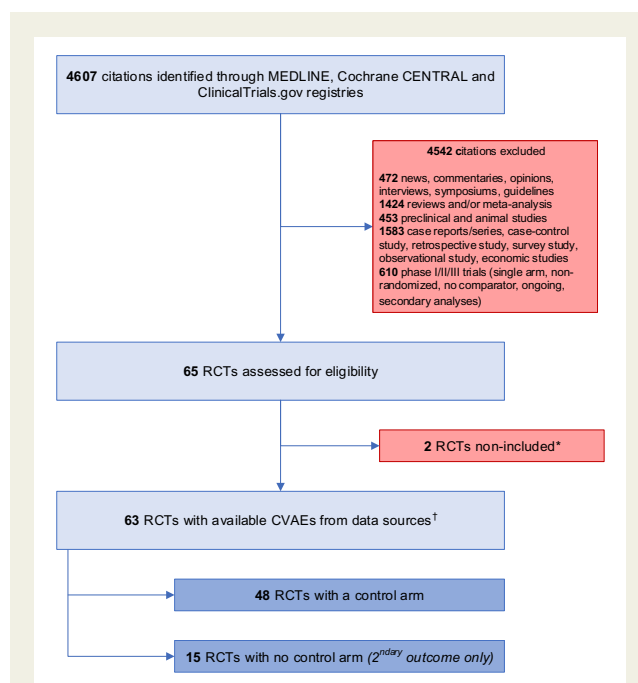


Figure 1 Study flow diagrams. PRISMA flow diagram of systematic review and meta-analysis in ClinicalTrials.gov registries, Medline, and Cochrane CENTRAL up to 7 April 2020. Ongoing surveillance was done up to 31 August 2020. CVAEs, cardiovascular adverse events; ICI, immune checkpoint inhibitors; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCTs, randomized controlled trials. *NCT02685059 (placebo RCT without available data from ClinicalTrials.gov and from publications) and NCT00527735 (placebo RCT with sequential administration of ICI and placebo in each arm). †Including 55 RCTs with available CVAEs from ClinicalTrials.gov and 8 supplementary RCTs with available CVAEs provided during ongoing surveillance.

without data related to the CVAEs of interest were not included. We translated from CTCAE to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, which was an exact match for CVAEs.

Additional data from eligible studies were collected, including ICI regimen, control arm regimen, median age (years), previous lines of chemotherapy, intervention model, masking, median/mean follow-up (months), and overall number of patients analysed. All results including follow-up data posted on ClinicalTrials.gov were collected at the time of the searches.

Two authors (J.A.L. and P.-M.M.) evaluated the risk of bias in individual studies using the Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (also known as PROTECT) checklist tool specially designed to assess bias in safety meta-analyses.²¹ In case of disagreements, a third author (C.D.) was consulted. Publication bias was assessed graphically by constructing a funnel plot. Quality of evidence was assessed with the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.

Outcomes

The primary outcome of our meta-analysis was the summary risk of CVAEs associated with ICI exposure (any ICI regimen, including ICI in monotherapy, combination of ICI and ICI associated with other

Table 1 Characteristics of the randomized clinical trials included in the safety meta-analysis

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT00636168	Eggermont, <i>Lancet Oncol</i> , 2015	Phase 3 RCT	Ipilimumab 10 mg/kg vs. placebo	Melanoma	No	0	51.1	32.8 ^b	471	—	—	—	—	474
NCT00861614	Kwon, <i>Lancet Oncol</i> , 2014	Phase 3 RCT	Ipilimumab 10 mg/kg vs. placebo	Prostate cancer	Yes	100	67.6	9.3 ^b	393	—	—	—	—	396
NCT01057810	Beer, <i>J Clin Oncol</i> , 2017	Phase 3 RCT	Ipilimumab 10 mg/kg vs. placebo	Prostate cancer	Yes	0	69.0	24 ^a	399	—	—	—	—	199
NCT01585987	2016	Phase 2 RCT	Ipilimumab 10 mg/kg vs. fluoropyrimidine	Gastric or gastroesophageal junction carcinoma	Yes	100	64.0	—	57	—	—	—	—	51
NCT01642004	Brahmer, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Squamous-cell non-small-cell lung cancer	Yes	100	63.3	11 ^a	131	—	—	—	—	129
NCT01668784	Motzer, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. everolimus 10 mg	Renal-cell carcinoma	Yes	100	61.3	14 ^a	406	—	—	—	—	397
NCT01673867	Borghaei, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-squamous non-small-cell lung cancer	Yes	100	61.6	13.2 ^a	287	—	—	—	—	268
NCT01704287	Ribas, <i>Lancet Oncol</i> , 2015	Phase 2 RCT	Pembrolizumab 2 or 10 mg/kg vs. chemotherapy (paclitaxel + carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazine, or tenozolomide)	Melanoma	Yes	46–50	60.1	10 ^b	357	—	—	—	—	171
NCT01721746	Weber, <i>Lancet Oncol</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. chemotherapy (dacarbazine 1000 mg/m ² or carboplatin	Melanoma	Yes	100	59.2	8.4 ^b	268	—	—	—	—	102
NCT01721772	Robert, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg + placebo vs. dacarbazine 1000 mg/m ² + placebo	Melanoma	Yes	16.8	62.7	5.2 ^a	206	—	—	—	—	205
NCT01843374	Maio, <i>Lancet Oncol</i> , 2017	Phase 2 RCT	Tremelimumab 10 mg/kg vs. placebo	Malignant mesothelioma	Yes	100	65.6	—	382	—	—	—	—	189
NCT01844505	Larkin, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg vs. Ipilimumab 3 mg/kg	Melanoma	Yes	0	59.6	12.2 ^b	624 ^c	313	—	—	—	—

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination therapy ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT01903993	Fehrenbacher, <i>Lancet</i> , 2016	Phase 2 RCT	Atezolizumab 1200 mg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	61.6	14.8 ^b	142	—	—	—	—	135
NCT01905657	Herbst, <i>Lancet</i> , 2016	Phase 2/3 RCT	Pembrolizumab 2 or 10 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	62.0	13.1 ^b	682	—	—	—	—	309
NCT01927419	Postow, <i>N Engl J Med</i> , 2015	Phase 3 RCT	Ipilimumab 3 mg/kg + placebo vs. nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg	Melanoma	Yes	0	63.7	11 ^a	46	94	—	—	—	—
NCT01928394 (1)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Breast cancer	Yes	100	—	—	18	21	—	—	—	—
NCT01928394 (2)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Gastric or gastroesophageal junction carcinoma	Yes	100	—	—	59	104	—	—	—	—
NCT01928394 (3)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Pancreatic cancer	Yes	100	—	—	18	51	—	—	—	—
NCT01928394 (4)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Small-cell lung cancer	Yes	100	—	—	245	215	—	—	—	—
NCT01928394 (5)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Bladder cancer	Yes	100	—	—	78	196	—	—	—	—
NCT01928394 (6)	Antonia, <i>Lancet Oncol</i> , 2016	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Ovarian cancer	Yes	100	—	—	—	126	—	—	—	—
NCT01984242	2019	Phase 2 RCT	Atezolizumab 1200 mg vs. sunitinib 50 mg vs. Atezolizumab 1200 mg + bevacizumab	Renal cell carcinoma	Yes	0	60.3	—	103	—	—	101	—	100
NCT02008227	Rittmeyer, <i>Lancet</i> , 2017	Phase 3 RCT	Atezolizumab 1200 mg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	62.8	21 ^b	608	—	—	—	—	579
NCT02041533	Carbone, <i>N Engl J Med</i> , 2017	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. platinum-based chemotherapy	Non-small-cell lung cancer	Yes	11	63.1	13.5 ^b	267	—	—	—	—	263

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT02105636	Ferris, <i>N Engl J Med</i> , 2016	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. chemotherapy (methotrexate, docetaxel, or cetuximab)	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	100	59.1	5.1 ^a	236	—	—	—	—	111
NCT02125461	Antonia, <i>N Engl J Med</i> , 2018	Phase 3 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. placebo	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	62.9	25.2 ^b	475	—	—	—	—	234
NCT02142738	Reck, <i>N Engl J Med</i> , 2016	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. platinum-based chemotherapy (carboplatin + pemetrexed, cisplatin + pemetrexed, carboplatin + gemcitabine, cisplatin + gemcitabine, or carboplatin + paclitaxel)	Non-small-cell lung cancer	Yes	0.7–1.9	64.2	11.2 ^b	154	—	—	—	—	150
NCT02220894	Mok, <i>Lancet</i> , 2019	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. platinum-based chemotherapy (carboplatin + paclitaxel or pemetrexed)	Non-small-cell lung cancer	Yes	3–4	62.8	12.8 ^b	636	—	—	—	—	615
NCT02252042	Cohen, <i>Lancet</i> , 2019	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. chemotherapy (methotrexate, docetaxel, or cetuximab)	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	100	60.2	7.5 ^b	246	—	—	—	—	234
NCT02256436	Bellmunt, <i>N Engl J Med</i> , 2017	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. chemotherapy (paclitaxel, docetaxel or vinflunine)	Urothelial carcinoma	Yes	100	65.5	14.1 ^b	266	—	—	—	—	255
NCT02267343	Kang, <i>Lancet Oncol</i> , 2017	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. placebo	Gastric cancer	Yes	100	62.0	8.9 ^b	330	—	—	—	—	163
NCT02302807	Powles, <i>Lancet</i> , 2018	Phase 3 RCT	Atezolizumab 1200 mg vs. chemotherapy (vinflunine 320 mg/m ² , paclitaxel 175 mg/m ² , or docetaxel 75 mg/m ²)	Urothelial carcinoma	Yes	100	66.0	17.3 ^b	459	—	—	—	—	443
NCT02319044	Siu, <i>JAMA Oncol</i> , 2019	Phase 2 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. durvalumab 20 mg/kg + tremelimumab 1 mg/kg vs. tremelimumab 10 mg/kg	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	≥73.8	61.0	5.2 ^b	130 ^c	133	—	—	—	—

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT02337491	2019	Phase 2 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. pembrolizumab 200 mg + bevacizumab	Glioblastoma multiforme	No	—	51.1	25 ^b	30	—	—	50	—	—
NCT02351739	2019	Phase 2 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. pembrolizumab 200 mg + acalabrutinib	Urothelial bladder cancer	Yes	100	66.1	—	35	—	—	40	—	—
NCT02352948 (1)	Planchard, <i>Ann Oncol</i> , 2020 (1)	Phase 3 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. chemotherapy (erlotinib 150 mg or gemcitabine 1000 mg/m ² or vinorelbine 30 mg/m ²)	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	63.4	9.1 ^b	62	—	—	—	—	64
NCT02352948 (2)	Planchard, <i>Ann Oncol</i> , 2020 (2)	Phase 3 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. durvalumab 20 mg/kg + tremelimumab 1 mg/kg vs. tremelimumab 10 mg/kg vs. chemotherapy (erlotinib 150 mg or gemcitabine 1000 mg/m ² or vinorelbine 30 mg/m ²)	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	63.4	9.1 ^b	177 ^c	174	—	—	—	118
NCT02358031	Burtneess, <i>Lancet</i> , 2019	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. chemotherapy (cetuximab plus a platinum and 5-fluorouracil) vs. pembrolizumab 200 mg + chemotherapy (platinum and 5-fluorouracil)	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	0	61.0	11.5 ^b	300	—	276	—	—	287
NCT02362594	Eggermont, <i>N Engl J Med</i> , 2018	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. placebo	Melanoma	No	0	53.8	15 ^b	509	—	—	—	—	502
NCT02366143	Socinski, <i>N Engl J Med</i> , 2018	Phase 3 RCT	Atezolizumab 1200 mg + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel vs. bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	Non-small-cell lung cancer	Yes	0	63.0	9.5 ^a	—	—	—	—	356	336
NCT02369874	2020	Phase 3 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. durvalumab 20 mg/kg + tremelimumab 1 mg/kg vs. standard of care	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	100	59.4	—	237	246	—	—	—	240

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination therapy ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT02370498	Shitara, <i>Lancet</i> , 2018	Phase 3 RCT	(cetuximab, taxane, methotrexate, or fluoropyrimidine) Pembrolizumab 200 mg vs. paclitaxel 80 mg/m ²	Gastric or gastro-oesophageal junction cancer	Yes	100	60.2	7.9 ^b	294	—	—	—	—	276
NCT02374242	Long, <i>Lancet Oncol</i> , 2018	Phase 2 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	Melanoma	Yes	—	61.1	14 ^b	25	35	—	—	—	—
NCT02395172	Bartesi, <i>Lancet Oncol</i> , 2018	Phase 3 RCT	Avelumab 10 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	63.5	18.3 ^b	393	—	—	—	—	365
NCT02425891	Schmid, <i>N Engl J Med</i> , 2018	Phase 3 RCT	Atezolizumab 840 mg + nab-paclitaxel 100 mg/m ² vs. placebo + nab-paclitaxel 100 mg/m ²	Breast cancer	Yes	0	56.0	12.9 ^b	—	—	452	—	—	438
NCT02453282	Rizvi, <i>JAMA Oncol</i> , 2020	Phase 3 RCT	Durvalumab 10 mg/kg vs. platinum-based chemotherapy vs. durvalumab 20 mg/kg + tremelimumab 1 mg/kg	Non-small-cell lung cancer	Yes	0	63.7	—	369	371	—	—	—	352
NCT02454179	2019	Phase 2 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. pembrolizumab 200 mg + acalabrutinib	Squamous-cell carcinoma of the head and neck	Yes	100	61.8	—	39	—	—	37	—	—
NCT02477826	Hellman, <i>N Engl J Med</i> , 2019	Phase 3 RCT	Nivolumab 240 mg vs. chemotherapy	Non-small-cell lung cancer	Yes	0	64.0	29.3 ^a	—	576	—	—	—	570
NCT02481830	2020	Phase 3 RCT	Nivolumab 240 mg vs. topotecan + amrubicin	Small-cell lung cancer	Yes	100	61.6	15.8 ^a	282	—	—	—	—	265
NCT02494583	2020	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. pembrolizumab 200 mg + chemotherapy (cisplatin 80 mg/m ² + 5-fluorouracil 800 mg/m ²) vs. chemotherapy (cisplatin 80 mg/m ² + 5-fluorouracil 800 mg/m ²)	Gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	Yes	0	60.5	—	254	—	250	—	—	244
NCT02538666	Owonikoko, <i>Ann Oncol</i> , 2019	Phase 3 RCT	Nivolumab 240 mg vs. placebo vs. Nivolumab	Small-cell lung cancer	Yes	100	63.9	9 ^a	279	278	—	—	—	273

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monotherapy ICI group	No. patients in combination therapy ICI group	No. patients in ICI + chemotherapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT02546986	2020	Phase 2 RCT	1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg Pembrolizumab 200 mg vs. pembrolizumab 200 mg + oral azacitidine	Non-small-cell lung cancer	Yes	100	63.9	11.3 ^b	49	—	51	—	—	—
NCT02558894	O'Reilly, <i>JAMA Oncol</i> , 2019	Phase 2 RCT	Durvalumab 1500 mg vs. durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg	Pancreatic ductal adenocarcinoma	Yes	100	61.5	3.2 ^b	32	32	—	—	—	—
NCT02576977	Mateos, <i>Lancet Haematol</i> , 2019	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg + pomalidomide and dexamethasone vs. pomalidomide and dexamethasone	Relapsed or refractory multiple myeloma	Yes	100	65.0	8.1 ^b	—	—	125	—	—	124
NCT02579863	Usmani, <i>Lancet Haematol</i> , 2019	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg + lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone	Multiple myeloma	No	0	74.0	6.6 ^b	—	—	151	—	—	150
NCT02580058	Pujade-Lauraine, <i>Future Oncol</i> , 2018	Phase 3 RCT	Avelumab 10 mg/kg + pegylated liposomal doxorubicin vs. pegylated liposomal doxorubicin vs. avelumab 10 mg/kg	Ovarian cancer	Yes	100	60.3	12.4 ^b	187	—	182	—	—	177
NCT02613507	Wu, <i>J Thorac Oncol</i> , 2019	Phase 3 RCT	Nivolumab 3 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m ²	Non-small-cell lung cancer	Yes	99	59.1	10.4 ^b	337	—	—	—	—	156
NCT0262623	Bang, <i>Ann Oncol</i> , 2018	Phase 3 RCT	Avelumab 10 mg/kg vs. chemotherapy (paclitaxel 80 mg/m ² or irinotecan 150 mg/m ²)	Gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	Yes	100	59.5	10.6 ^b	184	—	—	—	—	177
NCT02684006	Motzer, <i>N Engl J Med</i> , 2019	Phase 3 RCT	Avelumab 10 mg/kg + axitinib 5 mg vs. sunitinib 50 mg	Renal cell carcinoma	Yes	0	62.0	13 ^a	—	—	442	—	—	444
NCT02702401	Finn, <i>J Clin Oncol</i> , 2020	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. placebo	Hepatocellular carcinoma	Yes	0	65.2	13.8 ^b	279	—	—	—	—	134

Continued

Table 1 Continued

Clinical Trials.gov Identifier	Study	Study design	Comparison	Type of cancer	Advanced or metastatic cancer	Prior systemic therapy (%)	Mean age (years)	Follow-up (months)	No. patients in monother- apy ICI group	No. patients in combin- ation therapy ICI group	No. patients in ICI + chemo- therapy	No. patients in ICI + targeted therapy	No. patients in ICI + other anticancer drug(s) regimen(s)	No. patients in the control group
NCT02788279	Eng, <i>Lancet Oncol</i> , 2019	Phase 3 RCT	Atezolizumab 1200 mg vs. regorafenib 160 mg vs. atezolizumab 1200 mg + cobimetinib	Colorectal cancer	Yes	100	57.8	7.3 ^b	90	–	–	179	–	80
NCT03036488	Schmid, <i>N Engl J Med</i> , 2020	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg + paclitaxel and carbopla- tin vs. placebo	Breast cancer	Yes	0	49.0	15.5 ^b	–	–	784	–	–	390
NCT03933449	2020	Phase 3 RCT	Pembrolizumab 200 mg vs. chemotherapy (paci- taxel or docetaxel or irinotecan)	Gastric or gastroeso- phageal junction carcinoma	Yes	100	59.9	–	62	–	–	–	–	59

RCT was classified according to their NCT. For studies only available on ClinicalTrials.gov, the year corresponds to the last update posted.

ICI, immune checkpoint inhibitor; RCT, randomized controlled trial; SOC, standard of care;

^aMedian follow-up duration.

^bMinimum follow-up duration.

^cICI monotherapy arm included both an anti-PD-1/PDL-1 and an anti-CTLA4.

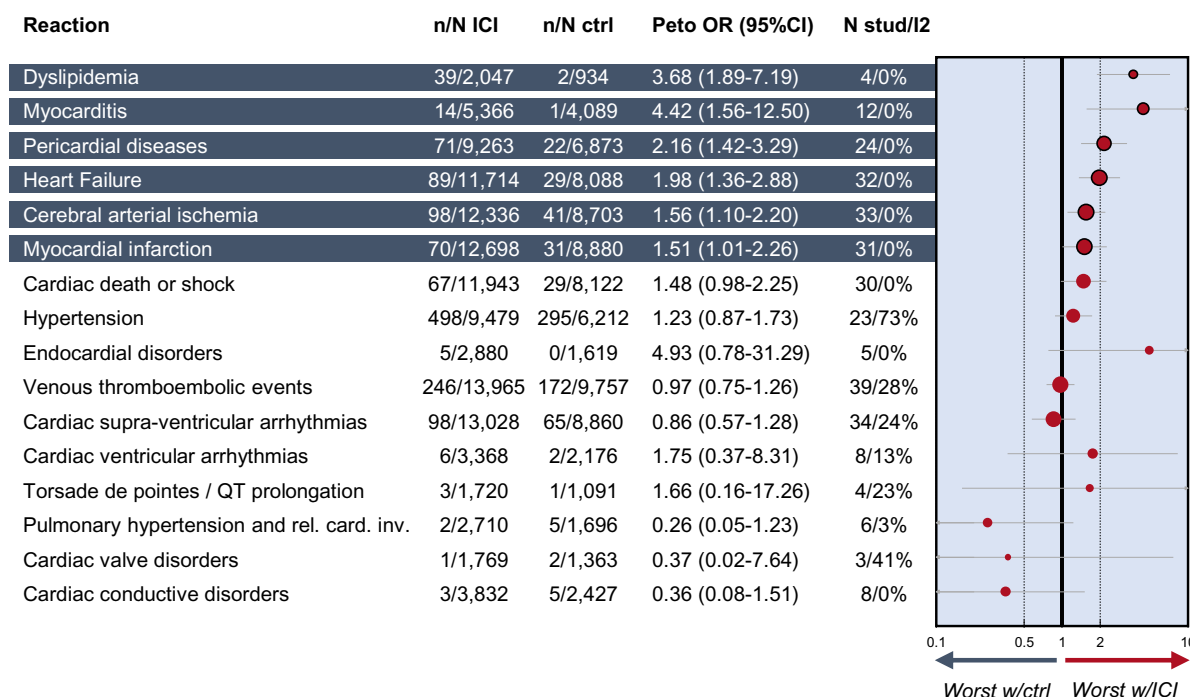


Figure 2 Summary pooled analysis forest plot on the risk of ICI therapy-associated cardiovascular adverse events vs. controls in randomized controlled trials. *n/N* refers to the number of events (*n*) observed for the outcome in regard to the overall number of patients (*N*) in each group. Circle size is proportional to the number of studies used to estimate the summary Peto OR. CI, confidence interval; ctrl, control; ICI, immune checkpoint inhibitor; OR, odds ratio; rel. card. Inv, related cardiac involvement; stud, study(ies).

anticancer drug(s)) vs. controls in RCTs. CVAEs with an increased risk associated with ICI exposure were considered as CV irAEs. Controls were classified as placebo or non-placebo. Non-placebo drugs were defined as any anticancer drug(s) regimen(s) not containing ICIs and included cytotoxic agents, targeted therapies [including kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor-pathway inhibitors, and related agents (everolimus)], and other anticancer drug(s). CVAEs of interest were cardiac death or shock, cardiac conductive disorders, cardiac supra-ventricular arrhythmias, cardiac valve disorders, cardiac ventricular arrhythmias, cerebral arterial ischaemia, dyslipidemia, endocardial disorders, heart failure (HF), hypertension, myocardial infarction (MI), myocarditis, pericardial diseases, pulmonary hypertension (PH), torsade de pointes/QT prolongation, and venous thromboembolic events (VTE). All cases of myocarditis were considered, disregarding their aetiology. We gathered CVAEs using the MedDRA terminology (see the detailed list of MedDRA terms in the [Supplementary material online, Table S2](#)).

The secondary outcome was the summary incidence of CV irAEs identified in our primary outcome analyses using all RCTs including at least one ICI arm. A *post hoc* secondary outcome was the risk of CV irAEs for ICI combination therapy vs. monotherapy.

Statistical analysis

We performed a random-effects meta-analysis to compute Peto odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), which has been described as the most accurate method for binary studies with rare events (<1%) by Morton and colleagues.²² Assuming CV irAEs were not frequent events (incidence <10%), we interpreted OR as a measure of the risk.^{23,24} The incidence of CV irAEs was computed with logit transformation and inverse variance weighting. Prespecified sensitivity analyses

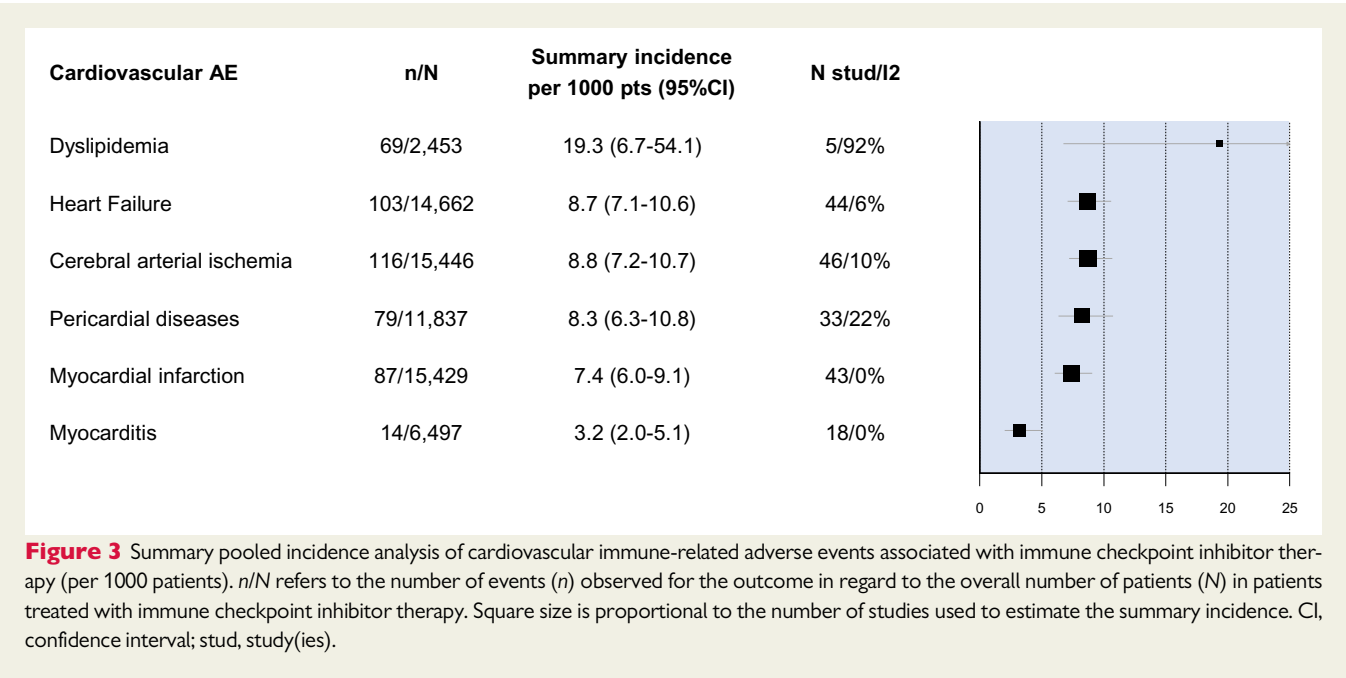
of the primary outcome were computed to assess the robustness of the results, by recalculating the combined Peto OR after removing (i) each study sequentially, (ii) higher weighted RCTs (which had a weight percentage ≥ 75 th percentile), (iii) smallest RCTs (which had sample size <300 patients), and (iv) RCTs that were judged to be at high risk of bias.

We assessed between-study heterogeneity using the inconsistency index I^2 statistic and the χ^2 test with its *P*-value. Substantial between-study heterogeneity was defined by an I^2 value of >50%, and significant heterogeneity was defined by a χ^2 *P*-value of <0.10 per the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.¹⁷ Prespecified subgroup analyses on ICI regimen, control regimen, and cancer type were performed, as well as *post hoc* analyses on median follow-up (including linear meta-regression), tobacco use, sex ratio, age, and cancer stage. Additional *post hoc* measurements using the risk difference (Mantel-Haenszel method) and number needed to harm were also computed. Data management and meta-analysis of the pooled data (Peto method) were done with R (version 3.5.3) and the R package meta and presented in forest plots. A two-sided *P*-value of <0.05 in Z-tests (for overall effect) or χ^2 tests (for overall subgroup comparison) in all analyses was considered statistically significant.

Results

Descriptions of included studies

The PRISMA flow diagram of study selection is presented in [Figure 1](#) and the search strategy is presented in [Supplementary material online, Table S3](#). Details of the study characteristics are presented



in Table 1. Sixty-three unique RCTs reported between 2010 and 2020 (45 phase 3 RCTs and 18 phase 2 RCTs; 13 placebo-RCTs and 50 non-placebo-RCTs) with available CVAEs met the predefined criteria. These 63 RCTs were registered with 57 unique identifiers on ClinicalTrials.gov (2 NCTs used for >1 RCT). Nine RCTs had more than two arms. Risk of bias assessments for each of the included studies is summarized in [Supplementary material online, Table S4](#). According to the GRADE scale, the certainty of evidence was high for all RCTs ([Supplementary material online, Table S5](#)). Among the 63 unique RCTs retrieved, 48 had a control arm and were therefore used for our primary outcome analyses (risk of CVAEs associated with ICI exposure). Among these 48 RCTs, 9 RCTs had >2 arms. A total of 29 592 adult patients were enrolled, of whom 17 199 were in the ICI-containing arms (58.1%) and 12 393 were in the control arms (41.9%). The mean age for the entire population ranged from 51 to 74 years and the follow-up ranged from 6.6 to 32.8 months (available in 30). The administered ICIs (ICI alone, ICI + other anticancer drug(s), other than ICI) were nivolumab in 25.0%, pembrolizumab in 31.2%, atezolizumab and durvalumab in 10.4%, ipilimumab in 10.4%, avelumab in 8.3%, and tremelimumab in 2.1% of the studies. ICI-containing arms were: ICI in monotherapy alone in 41/48 RCTs, combination of ICI (nivolumab + ipilimumab or durvalumab + tremelimumab) in 5/48, ICI monotherapy + cytotoxic chemotherapy(ies) in 7/48, ICI monotherapy + targeted therapy(ies) in 3/48, and ICI monotherapy + another anticancer drug(s) regimen(s) in 1/48. Non-small-cell lung cancer and melanoma were the most frequent cancer types in 37.5% (18/48) and 10.5% (5/48) of studies, respectively.

Risk of CVAEs associated with ICI exposure

As shown in the [Graphical abstract](#) and Figure 2, ICIs significantly increased the risk of 6 CV irAEs including myocarditis (Peto OR: 4.42, 95% CI: 1.56–12.50, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$), dyslipidemia

(Peto OR: 3.68, 95% CI: 1.89–7.19, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.66$), pericardial diseases (Peto OR: 2.16, 95% CI: 1.42–3.29, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.49$), HF (Peto OR: 1.98, 95% CI: 1.36–2.88, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.74$), cerebral arterial ischaemia (Peto OR: 1.56, 95% CI: 1.10–2.20, $P = 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.63$), and MI (Peto OR: 1.51, 95% CI: 1.01–2.26, $P = 0.047$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.96$). Sensitivity analyses were consistent with the main result ([Supplementary material online, Table S6](#)). In a *post hoc* analysis, ICI combination therapy showed a higher risk of cerebral arterial ischaemia than ICI monotherapy, and a non-significantly higher risk of MI, HF, myocarditis, and pericardial diseases ([Supplementary material online, Figure S1](#)). The inverted funnel plot for the primary outcome did not suggest publication bias ([Supplementary material online, Figure S2](#)). Subgroup analyses with regard to cancer types, control regimens, ICI regimens, the median follow-up, tobacco use, sex ratio, age, and cancer stage are presented in [Supplementary material online, Table S7](#). There were no between group differences, except for HF, which was more frequently observed in studies with a mean age <61.5 years than in those with a mean age >61.5 years. No interaction between follow-up length and CVAE reporting was found ([Supplementary material online, Figure S3](#)). *Post hoc* analyses using the risk difference are shown in [Supplementary material online, Table S8](#).

Incidence of CV irAEs with an increased risk associated with ICI exposure

A total of 32 518 adult patients were enrolled in the 63 included RCTs, of whom 20 125 were in the ICI-containing arms (61.9%) and 12 393 were in the control arms (38.1%). The mean age for the entire population ranged from 49 to 74 years (available in 55 studies) and the follow-up ranged from 3.2 to 32.8 months. The administered ICIs (ICI alone, ICI + other anticancer drug(s), other than ICI) were nivolumab in 31.7%, pembrolizumab in 30.2%, atezolizumab and durvalumab in 11.1%, ipilimumab in 7.9%, avelumab in 6.4%, and tremelimumab in 1.6% of the studies. ICI-containing arms were: ICI as

monotherapy alone in 55/63 RCTs, combination of ICI (nivolumab + ipilimumab or durvalumab + tremelimumab) in 16/63, ICI monotherapy + cytotoxic chemotherapy(ies) in 8/63, ICI monotherapy + targeted therapy(ies) in 6/63 and ICI monotherapy + another anticancer drug(s) regimen(s) in 1/63. Non-small-cell lung cancer and melanoma were the most frequent cancer types in 28.6% (18/63) and 12.7% (8/63) of studies, respectively.

The incidence of the 6 CV irAEs identified in the primary analysis was calculated in the 63 RCTs and ranged from 3.2 (95% CI 2.0–5.1, $I^2 = 0\%$) for myocarditis to 19.3 (6.7–54.1, $I^2 = 92\%$) for dyslipidemia per 1000 patients during a follow-up ranging from 3.2 to 32.8 months (available in 35 studies) (Graphical abstract, Figure 3).

Discussion

To our knowledge, this study is the first large-scale analysis with an exhaustive and comprehensive capture of CVAEs in ICI RCTs documenting an increased risk of six individual CV irAEs associated with ICI therapy. Based on a comprehensive safety meta-analysis, we highlight that ICI therapy increases the risk of myocarditis, dyslipidaemia, pericardial diseases, HF, cerebral arterial ischaemia, and MI and that such CV irAEs occur in ~3 to 20 per 1000 patients treated by ICIs during a follow-up ranging from 3.2 to 32.8 months.

Recently, a meta-analysis attempted to address the risk of CV irAEs associated with ICIs and did not find any increased risk, including for myocarditis,²⁵ but several limitations inherent to the methodology used in this meta-analysis were noticed.²⁶ Having exhaustive access to RCT safety results is challenging as the published manuscript of efficacy studies in public citation databases often do not report on rare AEs.²⁷ This difference between efficacy and safety meta-analysis is critical; therefore, an 'efficacy-like' methodology applied to a safety meta-analysis appears to be not fully appropriate.²⁷ ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>, U.S. National Institutes of Health) is the largest clinical trial register website, holding registrations from over 353 000 trials from 209 countries since 1997.²⁸ In 2008, reporting both efficacy and safety results became mandatory.²⁸ The ClinicalTrials.gov register therefore represents a powerful tool to study AEs in RCTs and is considered more comprehensive than the published manuscripts for this objective.²⁰ Agostinetti *et al.*,²⁵ using a usual 'efficacy-like' approach based only on an extraction of public citations databases, captured 230 CVAEs associated with ICI exposure from 66 RCTs (total of 34 664 patients). Using a previously validated stepwise approach based first on the ClinicalTrials.gov register,¹⁸ we comprehensively captured 419 CVAEs encountering the same definition as Agostinetti and colleagues from 48 RCTs (total of 29 592 patients). In addition, the use of the Peto OR method has been proven to be the most appropriate method to detect rare events.²²

Most attention has been drawn to myocarditis and pericarditis, the first CV irAEs associated with ICI therapy.^{6,12,29,30} More recently, translational and real-life data suggested an increased risk of other CV irAEs, including HF and MI.^{9,13–15} A nationwide study in Denmark showed that patients treated with ICIs had increased rates of CVAEs; these CVAEs could be delayed from ICI initiation, contrasting with the early onset of myocarditis and pericarditis.¹⁴ Within 6 months

after the first ICI administration, the hazard ratios of CVAEs were 2.14 (95% CI 1.50–3.05) in patients with lung cancer and 4.30 (1.38–13.42) and 4.93 (2.45–9.94) in patients with malignant melanoma treated with PD-1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors, respectively. After 6 months, the hazard ratios were 2.26 (1.27–4.02) for patients with lung cancer and 3.48 (1.91–6.35) for patients with malignant melanoma and CTLA-4 inhibitors. Similar results were found in a single academic medical centre cohort comparing 2842 ICI patients to 2842 controls matched by age, history of cardiovascular events, and cancer type.¹³ In this study, there was a three-fold higher risk for atherosclerotic CV irAEs (defined as MI, coronary revascularization, and ischaemic stroke) after starting an ICI (hazard ratio 3.3 [95% CI: 2.0–5.5]; $P < 0.001$). Recently, some case reports supported by pharmacovigilance data provided convincing elements regarding a plausible causal association between ICI therapy and MI occurrence.⁹ In the present study, we confirm that ICI therapy increases the risk of developing atherosclerotic CV irAEs including both MI and cerebral arterial ischaemia. The progression of atherosclerotic plaque is a robust predictor and surrogate of atherosclerotic CV irAEs, and it has been established that dyslipidemia contributes to this progression.³¹ In our study, we also found a significant and strong association between ICI therapy and dyslipidaemia occurrence, which supports the biological plausibility of our observations between ICI use and atherosclerotic CV irAEs. Combined with other studies performed in both humans and animals,^{13,32} our findings argue for an acceleration in atherosclerosis after ICI introduction through the occurrence of dyslipidemia. PD-1-deficient myeloid progenitors up-regulate genes involved in lipid synthesis, mainly cholesterol, and uptake and down-regulate genes promoting cholesterol metabolism, cumulatively leading to increased cellular cholesterol levels.³³ PD-1 appears to play a critical role in down-regulating proatherogenic T-cell responses and PD-1 blockade was associated with an exacerbation and acceleration of atherosclerotic lesions via a significant infiltration of activated CD4(+) and CD8(+) T cells in genetically modified mice deficient in both low density lipoprotein receptor and PD-1 (*Ldlr*(-/-)*Pd1*(-/-)).³⁴ In addition, aggravated hypercholesterolaemia was observed in *Ldlr*(-/-)*Pd1*(-/-) mice. This accelerated atherogenesis seems to appear quickly after PD-1 blockade with an increase in atherosclerotic lesions visible as early as 5 weeks in *Ldlr*(-/-)*Pd1*(-/-) mice.³⁵ Therefore, it could be interesting to monitor serum lipid levels, especially cholesterol levels, in dedicated ICI patient cohorts to precisely determine the onset and intensity of these acquired dyslipidemias. In addition, whether intensive lipid-lowering therapy could decrease atherosclerotic CV irAEs in ICI-treated patients is unknown. Statin use was previously associated with reduced progression of atherosclerotic plaque in 40 patients treated by ICI for melanoma who benefitted from computed tomography performed at 3 time points (annual progression rate of total plaque volume, 5.2% on statins vs. 8.3% not on statins; $P = 0.04$).¹³ Dedicated RCTs are warranted to assess the impact of lipid-lowering therapies in patients treated with ICIs on the risk of atherosclerotic CV irAEs. In our study, it appears that the risk of dyslipidemia is higher in melanoma RCTs. Several hypotheses can be raised. Progression free survival is considered better in melanoma compared to other cancer localizations.³⁶ Time to onset of dyslipidemia is not available in included RCTs but we can hypothesize that longer survival may allow to detect more dyslipidemia.

Other cancer localizations such as lung cancer included patients at higher cardiovascular risk, particularly with a high proportion of tobacco use, that may be already treated with lipid-lowering agents.

Myocarditis is a challenging diagnosis.^{37–40} Therefore, classification bias might interfere with the association between HF and ICI exposure we found. Although HF was previously associated with ICI use with a more delayed time to onset compared to myocarditis,¹⁵ it should be noted that myocarditis often presented as HF symptomatology;¹² therefore, HF may be reported as an AE by investigators in ICI RCTs. Moreover, heterogeneous practices among trial centres may have led to missing the challenging diagnosis of myocarditis. This likely results in an underestimation of myocarditis incidence, which may reduce the association measures in our study (Peto OR). On the other hand, as all cases of myocarditis were considered disregarding their aetiology, there might have been cases of nonimmune-related myocarditis during RCTs; hence, we might have slightly overestimated the incidence of immune-related myocarditis.

Another important finding in our study is the absence of an increased risk of VTE associated with ICI therapy. Mainly due to the confounding role of the underlying cancer and the design of studies (retrospective cohorts), data regarding the risk of VTE associated with ICI therapy were conflicting.^{41,42} Regarding arrhythmia occurrence, we also did not find any increased risk. The association between arrhythmias and ICI therapy is debated and appears complex. Several pharmacovigilance studies found a modest but significant association between supra-ventricular arrhythmias and ICI therapy^{6,43} and it should be noted that a high proportion of cases (>60%) were co-reported with at least one concomitant irAE or other favouring AEs.⁴³ Ventricular tachycardias and conduction disorders were previously reported in severe cases of myocarditis, but in ICI-treated patients these disorders are likely a consequence of myocarditis rather than direct immune reactions.²⁹

Importantly, we computed the incidence for the six CV irAEs identified in our primary analysis. The most frequent CV irAE in our study was dyslipidemia with an incidence of 19.3 per 1000 patients. Conversely, myocarditis was the rarest CV irAE with an incidence of 3.2 per 1000 patients, which is in line with previous reports.^{8,29} Interestingly, cerebral arterial ischaemia, HF and MI were 2–3 times more frequent than myocarditis. In a recent evaluation of pivotal clinical trials supporting the Food and Drug Administration approval of contemporary anticancer therapies, 37% of immunotherapy trials did not report any CVAEs in follow-up, as did 54% of skin and 37% of lung cancer trials.⁴⁴ Moreover, in trials reporting CVAEs, the noted rates of AEs were markedly lower than those observed among real-life populations.⁴⁴ These findings suggest a general underreporting and/or appreciation of CVAEs among cancer RCT participants that may affect our results, especially incidence computations and the authors hypothesized that our incidence findings in RCTs might be underestimated and not reflect real-life incidence.

Study limitations

Only reported CVAE cases were analysed in this study, and the authors acknowledged that these reported cases may not reflect all CVAEs encountered in clinical practice. Nonserious AE cases are usually not fully published on reporting websites and only AEs with a >5% frequency are listed. Some concerns about the inconsistent reporting of anticancer therapy-associated CVAEs in RCTs have

been recently raised.⁴⁴ The absence of individual patient data precluded time-to-event analysis and reporting. Preexisting traditional CV risk factors are usually not reported in oncological RCTs, except the use of tobacco in lung and head and neck cancer RCTs. The possible difference in preexisting traditional CV risk factors between RCTs/cancer localization may influence our incidence analyses. Currently, there is no standardized consensus on the choice of surveillance strategies and management algorithms for CVAEs in patients participating in oncological RCTs. However, reported AEs represent a consistent definition used worldwide to collect AEs in clinical trials that are publicly available on uniform reporting websites and the adoption and adherence to systemic reporting of AEs is standard for the evaluation of clinical data.^{45,46} Therefore, incumbent on these AEs registered on the reporting ClinicalTrials.gov register is the rigorous reporting of potentially limiting or impactful AEs to allow informed assessment.⁴⁷

Conclusion

In RCTs, ICI use was associated with an increased risk of myocarditis, pericardial disorders, HF, dyslipidaemia, and atherosclerotic CV irAEs (MI and cerebral arterial ischaemia). The incidence of these CV irAEs ranged from ~3 to 20 per 1000 patients during a median follow-up ranging from 3.2 to 32.8 months. These incidences might be underestimated in RCTs as cardiac monitoring is usually minimalist in oncologic trials. Clinicians must be aware that ICI use is associated with the occurrence of several CV irAEs, not confined to myocarditis and pericarditis. Dyslipidaemia associated with ICI therapy must be explored in dedicated studies and whether lipid-lowering therapy could decrease the rate of atherosclerotic CV irAEs in ICI-treated patients must be addressed.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Funding

There was no funding source for this study. The funding sources of all RCTs played no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Conflict of interest: J.A.I. reports honoraria for presentations and consulting fees from Bayer, BMS, Pfizer, Amgen, and Bioserenity, outside the submitted work. J.M.L. reports honoraria from Novartis for participation on an advisory board, outside the submitted work.

Data availability

Data used in this meta-analysis are freely available from reporting websites.

References

1. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018;**29**:84–91.
2. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;**33**:1974–1982.
3. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;**378**:158–168.
4. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, Cardinale D, Cardone A, Feijen EAM, Ferdinandy P, López-Fernández T, Gale CP, Maduro

- JH, Moslehi J, Omland T, Plana Gomez JC, Scott J, Suter TM, Minotti G. The cancer patient and cardiologist. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:2290–2309.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:2768–2801.
6. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, Gobert A, Spano J-P, Balko JM, Bonaca MP, Roden DM, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;**19**:1579–1589.
7. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, Fonarow GC, Lenihan DJ, Bhatt DL. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1714–1727.
8. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1755–1764.
9. Cautela J, Rouby F, Salem JE, Alexandre J, Scemama U, Dolladille C, Cohen A, Paganelli F, Ederhy S, Thuny F. Acute coronary syndrome with immune checkpoint inhibitors: a proof-of-concept case and pharmacovigilance analysis of a life-threatening adverse event. *Can J Cardiol* 2020;**36**:476–481.
10. Ederhy S, Dolladille C, Thuny F, Alexandre J, Cohen A. Takotsubo syndrome in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a new adverse cardiac complication. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:945–947.
11. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecky SL. Cardiovascular health and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2020;**125**:1920–1926.
12. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, Monestier S, Grob JJ, Scemama U, Jacquier A, Lavee N, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Paganelli F, Cohen A, Barlesi F, Ederhy S, Thuny F. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017;**136**:2085–2087.
13. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, Mosarla RC, Lee C, Zlotoff DA, Raghu VK, Hartmann SE, Gilman HK, Gong J, Zubiri L, Sullivan RJ, Reynolds KL, Mayrhofer T, Zhang L, Hoffmann U, Neilan TG. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;**142**:2299–2311.
14. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, Fosbøl E, Køber L, Gustafsson F, Andersson C, Gislason G, Torp-Pedersen C, Schou M. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;**42**:1621–1631.
15. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madeline J, Sassier M, Plane A-F, Comoz F, Cohen AA, Thuny FR, Cautela J, Alexandre J. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e000261.
16. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, Moher D, Vohra S; PRISMAHarms Group. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 2016;**352**:i157.
17. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <https://training.cochrane.org/handbook> (20 January 2021).
18. Morice P-M, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, Moore K, O'Reilly EM, Ray-Coquard I, Alexandre J. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol* 2021;**8**:e122–e134.
19. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). <https://ctep.cancer.gov/> (20 January 2021).
20. Hartung DM, Zarin DA, Guise J-M, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med* 2014;**160**:477–483.
21. Faillie J-L, Ferrer P, Gouverneur A, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, Martínez-Zapata MJ, Huerta C, Castells X, Rottenkolber M, Schmiedl S, Sabaté M, Ballarín E, Ibáñez L. A new risk of bias checklist applicable to randomized trials, observational studies, and systematic reviews was developed and validated to be used for systematic reviews focusing on drug adverse events. *J Clin Epidemiol* 2017;**86**:168–175.
22. Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
23. Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: odds versus risk. *Perspect Clin Res* 2015;**6**:222–224.
24. Sedgwick P. Relative risks versus odds ratios. *BMJ* 2014;**348**:g1407.
25. Agostinnetto E, Eiger D, Lambertini M, Ceppi M, Bruzzone M, Pondé N, Plummer C, Awada AH, Santoro A, Piccart-Gebhart M, de Azambuja E. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2021;**148**:76–91.
26. Salem JE, Ederhy S, Dechartres A. Re: cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials: an enigmatic discordance resolved. *Eur J Cancer* 2021. doi:10.1016/j.ejca.2021.05.017.
27. Hammad TA, Pinheiro SP, Neyarapally GA. Secondary use of randomized controlled trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations. *Clin Trials* 2011;**8**:559–570.
28. ClinicalTrials.gov Background—ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background> (19 March 2021).
29. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchok BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralknik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;**375**:1749–1755.
30. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol* 2021;**3**:35–47.
31. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;**365**:2078–2087.
32. Gotsman I, Grabie N, Dacosta R, Sukhova G, Sharpe A, Lichtman AH. Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice. *J Clin Invest* 2007;**117**:2974–2982.
33. Strauss L, Mahmoud MAA, Weaver JD, Tijaro-Ovalle NM, Christofides A, Wang Q, Pal R, Yuan M, Asara J, Patsoukis N, Boussiotis VA. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci Immunol* 2020;**5**:eaay1863.
34. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein H-H, Zernecke A. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice. *PLoS One* 2014;**9**:e93280.
35. Bu D, Tarrio M, Maganto-Garcia E, Stavrakis G, Tajima G, Lederer J, Jarolim P, Freeman GJ, Sharpe AH, Lichtman AH. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;**31**:1100–1107.
36. Feng G-S, Hanley KL, Liang Y, Lin X. Improving the efficacy of liver cancer immunotherapy: the power of combined preclinical and clinical studies. *Hepatology* 2021;**73** Suppl 1:104–114.
37. Bugger H, Guzman C, Zechner C, Palmeri M, Russell KS, Russell RR. Uncoupling protein downregulation in doxorubicin-induced heart failure improves mitochondrial coupling but increases reactive oxygen species generation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;**67**:1381–1388.
38. Kondapalli L, Medina T, Groves DW. Practical cardiovascular imaging approach to diagnose immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:372–374.
39. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, Awadalla M, Nohria A, Zlotoff DA, Thuny F, Heinzerling LM, Barac A, Sullivan RJ, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Hartmann SE, Weinsaft JW, Gilman HK, Rizvi MA, Kovacina B, Michel C, Sahni G, González-Mansilla A, Calles A, Fernández-Avilés F, Mahmoudi M, Reynolds KL, Ganatra S, Gavira JJ, González NS, García de Yébenes Castro M, Kwong RY, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Afilalo J, Zatarain-Nicolás E, Baksí AJ, Wintersperger BJ, Calvillo-Arguelles O, Ederhy S, Yang EH, Lyon AR, Fradley MG, Neilan TG. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1503–1516.
40. Zlotoff DA, Hassan MZO, Zafar A, Alvi RM, Awadalla M, Mahmood SS, Zhang L, Chen CL, Ederhy S, Barac A, Banerji D, Jones O'Connor M, Murphy SP, Armanious M, Forrestal BJ, Kirchberger MC, Coelho-Filho OR, Rizvi MA, Sahni G, Mandawat A, Tocchetti CG, Hartmann S, Gilman HK, Zatarain-Nicolás E, Mahmoudi M, Gupta D, Sullivan R, Ganatra S, Yang EH, Heinzerling LM, Thuny F, Zubiri L, Reynolds KL, Cohen JV, Lyon AR, Groarke J, Thavendiranathan P, Nohria A, Fradley MG, Neilan TG. Electrocardiographic features of immune checkpoint inhibitor associated myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e002007.
41. Gutierrez-Sainz L, Martinez-Marin V, Viñal D, Martinez-Perez D, Pedregosa J, Garcia-Cuesta JA, Villamayor J, Zamora P, Pinto A, Redondo A, Castelo B, Cruz

- P, Higuera O, Custodio A, Gallego A, Sanchez-Cabrero D, Castro-Carpeño J, de Espinosa E, Feliu J. Incidence of venous thromboembolic events in cancer patients receiving immunotherapy: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol* 2021;**23**:1245–1252.
42. Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e001719.
 43. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, Thuny F, Ederhy S, Cohen A, Damaj G, Vilque JP, Plane AF, Legallois D, Champ-Rigot L, Milliez P, Funck-Brentano C, Dolladille C. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation—analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;**7**:312–320.
 44. Bonsu JM, Guha A, Charles L, Yildiz VO, Wei L, Baker B, Brammer JE, Awan F, Lustberg M, Reinbolt R, Miller ED, Jneid H, Ruz P, Carter RR, Milks MW, Paskett ED, Addison D. Reporting of cardiovascular events in clinical trials supporting FDA approval of contemporary cancer therapies. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**: 620–628.
 45. American Society of Clinical Oncology. The state of cancer care in America, 2017: a report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract* 2017; **13**:e353–e394.
 46. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, Slade A, Chan A-W, King MT, The Spirit PRO, Group Hunn A, Bottomley A, Regnault A, Chan A-W, Ellis C, O'Connor D, Revicki D, Patrick D, Altman D, Basch E, Velikova G, Price G, Draper H, Blazeby J, Scott J, Coast J, Norquist J, Brown J, Haywood K, Johnson LL, Campbell L, Frank L, Hildebrand M, von Brundage M, Palmer M, Kluetz P, Stephens R, Golub RM, Mitchell S, Groves T. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: the SPIRIT-PRO Extension. *JAMA* 2018;**319**:483–494.
 47. CFR—Code of Federal Regulations Title 21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm> (6 May 2020).

Titre : Approches méthodologiques pharmacologiques et apports des bases de pharmacovigilance pour la détection et la description d'effets indésirables rares : application à l'onco-pharmacologie

Mots clefs : onco-pharmacologie, effets indésirables, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, nouveaux outils méthodologiques

Résumé (FR)

Contexte : Les méthodes classiques de détection et quantification des signaux de sécurité en onco-pharmacologie peuvent être prises en défaut, spécialement dans des situations cliniques rares. **Matériel et méthodes** : Dans ce travail, nous avons développé quatre nouveaux outils méthodologiques, à la fois dans le champ de l'analyse de disproportionnalité en base de pharmacovigilance et dans le champ de la méta-analyse de sécurité. **Résultats** : Dans un modèle d'analyse ajusté après imputation des données manquantes, nous avons mis en évidence une association entre certains médicaments de la sclérose en plaques et notification de cancer. Ce modèle apportait une lisibilité clinique aux résultats grâce à l'analyse ajustée. L'apport de l'imputation des données manquantes sur l'estimation et sa précision était modeste. La description de la réintroduction des médicaments inhibiteurs de point de contrôle immunitaire après un effet indésirable immuno-médié portait sur la plus grande cohorte publiée à cette date (452 cas). Nous avons pu décrire l'utilisation de la réintroduction, notamment par type d'effet indésirable, et calculer un taux de récurrence. L'analyse des facteurs associés à la surnotification de récurrence puis, dans un second travail, celle des facteurs associés à la surnotification de mortalité portait sur des familles d'immunothérapie. Nous avons identifié des facteurs liés d'une part au médicament, d'autre part aux comorbidités des patients, et des éléments administratifs susceptibles d'expliquer la surnotification de ces événements. En priorisant les sources de données de la méta-analyse de sécurité et en conduisant une analyse systématique de la base de données ClinicalTrials.gov, nous avons pu estimer le risque d'immunotoxicité cardiovasculaire des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, à partir des essais cliniques randomisés. La détection des événements indésirables était nettement supérieure à celle des techniques usuelles : pour un nombre de patients et d'études similaires et sur une même période de temps, pratiquement deux fois plus d'événements indésirables étaient recensés par cette méthode. **Discussion et perspectives** : La réintroduction des médicaments, les facteurs de surnotification d'événement, et la méthode de méta-analyse sont particulièrement intéressants et nécessitent des études comparatives dédiées, pour déterminer leur place par rapport aux stratégies conventionnelles. Le développement futur de ces méthodes peut s'orienter vers davantage de signification clinique, par exemple à l'aide des analyses de médiation, ou encore l'automatisation des processus pour la mise à disposition à grande échelle de données quantifiées fiables d'efficacité et sécurité du médicament. Développer ces méthodes permettrait d'améliorer la détection et la quantification des signaux de sécurité, donc le bon usage du médicament en onco-pharmacologie.

Abstract (EN)

Context: Standard methods for the detection and quantification of safety signals may be inefficient in the field of onco-pharmacology, especially in rare settings. **Materials and methods**: We developed four new methods based on pharmacovigilance databases and safety meta-analysis. **Results**: In an adjusted disproportionality analysis following missing data imputation, we highlighted an association between some disease modifying therapies prescribed to persons with multiple sclerosis. The model added meaningful clinical readability, thanks to the adjustment. Added value of having missing data imputed was poor on both magnitude and precision of the estimates. The rechallenge was described following immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors, in a large cohort (452 cases). We described use of rechallenge in multiple settings, including by type of adverse effect, and we computed a recurrence rate. Factors associated with over-reporting of recurrence and, in a separate work, of mortality, were performed among immunotherapy-related cases. We identified drug-, concurrent conditions-related and administrative factors associated with these outcomes. The prioritization of data sources in the safety meta-analysis allowed for an almost two-fold higher detection of cardiovascular adverse events, in immune checkpoint inhibitors randomized clinical trials, as compared with standard methods, although the research setting was very close (number of patients, number of studies, dates). **Conclusions**: Drug rechallenge, factors associated with over-reporting of outcomes, and the prioritization of data sources in the meta-analysis appear very meaningful methods. Dedicated evaluation of these methods is warranted to determine how and when to use them, as compared with the standard ones. Further development could look for more clinically explaining models, as with mediation analyses, or move to automatized meta-analysis processes for large scale quantification of drug efficacy and safety. Ultimately, developing these methods would improve detection and quantification of safety signals and lead to better use of drugs in onco-pharmacology.