

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME.....	3
ABSTRACT	4
Liste des abréviations	8
Liste des figures	10
Liste des tableaux.....	11
INTRODUCTION.....	12
PARTIE I - CONTEXTE	15
I. Définition des protéines kinases.....	16
1. Dans le monde du vivant	16
2. Chez l'homme.....	17
II. Les inhibiteurs de protéines kinases.....	21
3. Thérapies ciblées : le marché des IPK.....	21
4. Familles chimiques des IPK	23
5. Structure générale des IPK et mécanisme d'action	25
6. Modalités d'inhibition et sélectivité des IPK.....	26
7. Principaux effets indésirables des IPK	29
III. Exemple d'application des thérapies « ciblées » en oncologie : IPK et LMC	30
1. Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique.....	30
2. Epidémiologie de la LMC	32
3. Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique : la révolution des thérapies ciblées	33
4. Propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique des IPK « LMC ».....	39
5. Définition des Interactions médicamenteuses	42
PARTIE II - Evaluation des médicaments en vie réelle : Exemples de bases de données	51
I. Importance des études en vie réelle.....	52
II. Les sources de données en vie réelle.....	53
1. Exemple de base médico-administrative française.....	53
2. Les bases de données de pharmacovigilance.....	62
PARTIE III - Travaux réalisés	65
PREMIERE PARTIE : Epidémiologie de la LMC en France à partir d'une cohorte de patients incidents	66

1. Rationnel et contexte	66
2. Article	66
3. Apport et discussion	82
4. Valorisation	83
DEUXIEME PARTIE : Interaction médicamenteuse potentielle avec les IPK chez les patients LMC en France	84
1. Rationnel et contexte	84
2. Article	85
3. Discussion.....	119
4. Valorisation	119
TROISIEME PARTIE : Analyse des interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase identifiées dans la base mondiale de pharmacovigilance de l’OMS, Vigibase®	120
1. Rationnel et contexte	120
2. Matériel et Méthode.....	120
3. Résultats.....	121
4. Discussion.....	124
5. Valorisation	125
QUATRIEME PARTIE : Profil d’effets indésirables des médicaments inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans la leucémie myéloïde chronique à partir des données de pharmacovigilance française	127
1. Rationnel et contexte	127
2. Matériel et méthode	127
3. Résultats.....	128
4. Discussion.....	133
PARTIE IV – DISCUSSION GENERALE	136
SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	137
1. Données épidémiologiques de la LMC en France à partir d’une cohorte de patients incidents	137
2. Interactions médicamenteuses potentielles avec les IPK chez les patients LMC en France.....	137
3. Profil d’effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase indiqué dans la LMC à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance de l’OMS, Vigibase®	139

4. Profil d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase indiqué dans la LMC à partir des données de la base française de pharmacovigilance (BNPV).....	140
Apports et mise en perspective des résultats	140
1. Confirmation des données existantes.....	140
2. Apport de nouvelles connaissances	141
3. Aspects méthodologiques	142
4. Questions émergentes	144
PARTIE V – CONCLUSION GENERALE	147
Conclusion générale	148
Travaux complémentaires.....	150
BIBLIOGRAPHIE	152

Liste des abréviations

ABL : oncogène ABELSON

ACS : Aide à la Complémentaire Santé

ALD : Affection Longue Durée

AME : Aide Médicale de l'État

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

ATP : Adénosine triphosphate

ATIH : Agence Technique d'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCR-ABL : Gène de fusion « Breakpoint Cluster Region » – ABELSON

BNPV : Base nationale de Pharmacovigilance

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche Scientifique

CIM-10 : 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes

CIP : Club Inter Pharmaceutique

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

DAS : Diagnostic Associé

DCI : Dénomination commune internationale

DCIR : Données de Consommation Inter-Régimes

DDD : Defined Daily Dose

DDI : Drug-Drug Interaction

DFS : DermatoFibrosarcome Protuberans

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

FDA : Food and Drug Administration

GHM : Groupe Homogène de Malades
GHS : Groupe Homogène de Soins
GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
HAD : Hospitalisation à Domicile
IC95% : intervalle de confiance à 95%
IMP : Interaction médicamenteuse potentielle
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPK : Inhibiteur de Protéine Kinase
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LAL Ph+ : Leucémie Aiguë Lymphoblastique Primitive à chromosome de Philadelphie
LMC Ph+ : Leucémie Myéloïde Chronique à chromosome de Philadelphie
LMC-PA : Leucémie Myéloïde Chronique en Phase Aigüe
LMC-PB : Leucémie Myéloïde Chronique en Phase Blastique
LMC-PC : Leucémie Myéloïde Chronique en Phase Chronique
MSA : Mutualité Sociale Agricole
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire national d'identification des personnes
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDGFRA : Récepteur de type Alpha au Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes
PDGFRB : Récepteur de type Beta au Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RC : Rapport de Cotes
RG : Régime Général
RSI : Régime Social des Indépendants
SHE : Syndrome Hyperéosinophile
SNDS : Système Nationale de Données de Santé
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie
UCD : Unités Commune de Dispensation

Liste des figures

Figure 1: Distribution des Protéines kinases dans différents organismes.	17
Figure 2 : Arborescence du Kinome humain [Manning et al. Science 2002 [15], Stokes et al. Molecular & Cellular Proteomics 2012 [23]].....	20
Figure 3: Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (26)21	
Figure 4 : Nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015 (27). ..	22
Figure 5 : Chronologie de la mise sur le marché des inhibiteurs de protéines kinases [28]	23
Figure 6: Mécanisme d'action des principaux IPK.....	25
Figure 7: Structure chimique d'un IPK compétitif de l'ATP mimant celle de l'ATP	25
Figure 8 : Les types d'inhibition des IPK sur le domaine kinase [37,38]	27
Figure 9 : Profil d'affinité de différents IPK pour le Kinome humain [39]	27
Figure 10 : Formation et représentation de la protéine BCR-ABL dans la LMC	32
Figure 11 : Différents mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les IPK. [77]	45
Figure 12 : Les principales sources de données du SNDS	55
Figure 13: Répartition géographique des pays de notifications des ICSR de type interaction incluant au moins un IPK	121

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les Inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans les maladies néoplasiques et les principales cibles cellulaires impliquées [29].	24
Tableau 2: Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des inhibiteurs de protéine Kinases indiqués dans la LMC [77]	40
Tableau 3: Caractéristique générale des patients de l'étude VigiBase®.....	121
Tableau 4: Distribution des médicaments pouvant interagir avec les inhibiteurs de protéine kinase selon VigiBase® entre 2002 et 2019.	122
Tableau 5: Effets indésirables observés due à une interaction médicamenteuse avec les IPKs selon VigiBase®.....	123
Tableau 6: Etude des patients décédés suites à ces interactions médicamenteuses dans VigiBase®.....	124
Tableau 7: Caractéristiques des patients de l'échantillon d'intérêt.....	129
Tableau 8: Caractéristiques des patients avec interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP (2010-2019).....	130
Tableau 9: Description des médicaments les plus impliqués dans les interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP	131
Tableau 10: Description des effets indésirables des patients avec Interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP	132

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) sont des médicaments disponibles sur le marché depuis les années 2000 et principalement utilisés en oncologie [1]. Leur introduction a par exemple considérablement amélioré le pronostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est le trouble myéloprolifératif le plus fréquent en France (15%-20% de tous les cas de leucémies) [2,3]. Aujourd'hui plus de 30 IPK sont disponibles sur le marché, et plus du double sont dans des phases cliniques de développement, témoin du fort dynamisme de la recherche oncologique [4]. Lors de leur apparition sur le marché des médicaments anticancéreux, les IPK ont été qualifiés de « thérapies ciblées », en opposition aux médicaments cytotoxiques en termes de mécanisme d'action et de profil d'effets indésirables. Cependant, d'un point de vue pharmacologique, la sélectivité et la spécificité de ces « thérapies ciblées » restent très relatives.

Ces 20 dernières années, la promotion d'un accès rapide à l'innovation a conduit à un raccourcissement des délais de développement des médicaments. Cette tendance de réduction de la période d'exposition aux médicaments et du nombre de patients exposés (en particulier en oncologie et pour les maladies orphelines), permet une mise à disposition rapide des innovations pharmacologiques mais aboutit à une connaissance limitée des nouveaux médicaments. De plus, l'exposition de patients fragiles (âgés, co-morbides) aux médicaments en développement est toujours méconnue du fait de leur exclusion des essais cliniques. Les thérapies ciblées dont les IPK sont prises au long cours afin de maintenir un blocage des mécanismes oncogéniques ; en conséquence, les patients sont exposés en continu à ces traitements. Ces nouvelles thérapeutiques soulèvent ainsi de nouvelles problématiques relatives à l'observance et aux interactions médicamenteuses fréquentes, avec les co-médications mais aussi les médecines alternatives et complémentaires et l'automédication [5–9]. Ainsi, la multiplication des thérapies ciblées orales approuvées en oncologie médicale, doit conduire à prendre en compte de nouveaux enjeux que sont notamment : les modalités de prescription en population non sélectionnée et en particulier chez le sujet « hors norme » (grand âge, composition corporelle extrême, dysfonction d'organe...), le risque élevé d'interaction médicamenteuse pour ces molécules souvent métabolisées par le cytochrome P450 (CYP) (y compris avec l'automédication et les médecines complémentaires) et la question de l'observance [10].

Il est nécessaire d'évaluer à grande échelle la sécurité des médicaments commercialisés en condition de « vie réelle » d'utilisation, après la mise sur le marché, dans

une population qui est bien plus hétérogène que celle incluse dans les essais. Dans la population générale, l'évaluation de la sécurité des médicaments se fait selon deux approches fondamentales et complémentaires : la pharmacovigilance(PV) et la pharmaco-épidémiologie(PE). Les bases de données électroniques sur les soins de santé sont de plus en plus utilisées en pharmaco-épidémiologie pour étudier l'innocuité des médicaments dans la vie réelle et pour guider les décisions de santé publique dans de nombreux pays [11]. Les données collectées régulièrement dans la base de données française d'assurance maladie (Système National des Données de Santé - SNDS), couvrant plus de 65 millions d'habitants, représentent une source potentiellement précieuse pour ces études [12]. Les grandes bases de données de Pharmacovigilance (Banque mondiale de pharmacovigilance-Vigibase®, ou Banque Nationale Française de Pharmacovigilance-BNPV) aident à effectuer la veille sécuritaire des médicaments et la mise à jour d'informations sur les effets indésirables médicamenteux (EIM).

L'objectif général de notre travail de thèse est de décrire les conditions d'utilisation et d'évaluer la sécurité en vie réelle des IPK dans le cadre particulier de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) au sein de la population française, à partir des données du SNDS. Ce travail s'articule en trois principaux objectifs :

- Le premier objectif est de construire un algorithme d'identification des patients LMC incidents à partir des données médico-administratives du SNDS afin de décrire les données épidémiologiques de cette population. Il s'agit de disposer d'estimations récentes d'incidence de survenue de la maladie en France, et d'identifier les déterminants de la consommation d'IPK chez ces patients.
- Le deuxième objectif est d'étudier la contribution respective des différentes classes de médicaments de support et de traitement des comorbidités dans la survenue d'interactions médicamenteuses potentielles (IMP) chez les patients atteints de LMC pris en charge par les IPK. Il s'agit d'estimer la fréquence de ces IMP et d'évaluer les facteurs individuels associés.
- Le troisième objectif est d'évaluer le risque d'effets indésirables associés à ces interactions médicamenteuses à partir des bases de pharmacovigilance. Il s'agit d'apporter des éléments pour étayer les discussions sur les conséquences des principales IMP.

Avant de détailler et commenter les résultats de notre travail de recherche, nous présenteront le contexte associé à cette Thèse avec :

- 1) Un état des lieux des connaissances sur les IPK et leur utilisation dans la LMC ;

2) Une présentation générale des bases de données de santé ainsi que les forces et limites associées à leur utilisation à des fins de recherche notamment en pharmaco-épidémiologie

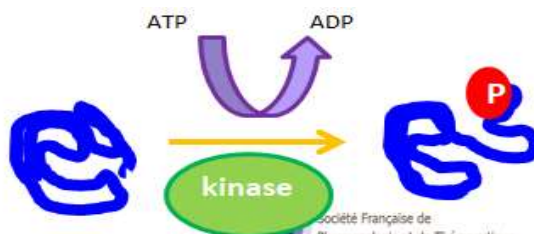
Les résultats de ce projet visent à accroître les connaissances et à sensibiliser sur l'apport des médicaments utilisés pour les soins de support ou pour traiter les comorbidités dans la survenue d'interactions médicamenteuses. Il s'agira également de mieux comprendre l'impact du milieu (hospitalier ou prescripteur ambulatoire) sur ce phénomène. L'importance de prévenir le risque lié aux interactions médicamenteuses (hospitalisation, interruption de traitement, etc.) est largement reconnu, mais est d'autant plus cruciale dans une population de patients atteints de malignité. Ce projet fournira des preuves originales obtenues au niveau national, en utilisant des données collectées avec un très haut niveau d'exhaustivité.

PARTIE I - CONTEXTE

I. Définition des protéines kinases

1. Dans le monde du vivant

Les protéines kinases sont des enzymes catalysant le transfert de manière covalente un résidu phosphate (P) d'un donneur phosphate sur une protéine cible ayant un groupement hydroxyle disponible [13]. En général, le résidu gamma-phosphate de l'ATP, ou un autre nucléoside triphosphate, est le donneur, mais les enzymes individuelles peuvent avoir d'autres donneurs de phosphate. La réaction globale est la suivante :



La phosphorylation entraîne un changement conformationnel et fonctionnel de la protéine cible (substrat). Cette phosphorylation peut soit activer (phosphorylation positive), soit inhiber (phosphorylation négative) l'activité des protéines. Il existe des protéines transmembranaires (19 classes chez l'Homme) et des protéines intra-cytoplasmiques (11 classes chez l'Homme), organisées sous la forme de cascades de phosphorylation. La protéine substrat une fois phosphorylée, présente à son tour une activité catalytique kinase sur une autre protéine substrat [14]. Comme la plupart des protéines kinases ont plusieurs substrats, les protéines kinases sont classées en fonction de la spécificité de l'acide aminé accepteur plutôt que de la spécificité du substrat protéique, ainsi qu'il suit : la sérine et la thréonine qui contiennent une chaîne latérale alcoolique tandis que la tyrosine contient une chaîne latérale phénolique. En fonction de la nature du groupe -OH phosphorylé (alcool ou phénol), ces protéines sont classées en protéines-sérine/thréonine kinases, en protéines-tyrosine kinases ou en protéines tyrosine-kinase-like. La plupart des protéines kinases appartiennent à une seule superfamille contenant un domaine catalytique de protéine kinase eucaryote (ePK). Mais il existe aussi des protéines kinases dites atypiques (aPK), ils contiennent des protéines dont on sait qu'elles ont une activité kinase biochimique, mais qui n'ont pas de similarité de séquence avec le domaine ePK, ainsi que leurs homologues proches [15].

Dans le monde du vivant, les protéines kinases assurent la plupart des transductions de signaux dans les cellules eucaryotes ; en modifiant l'activité de leur substrat, elles contrôlent également de nombreux autres processus cellulaires, notamment le métabolisme, la transcription et la réplication de l'ADN, la progression du cycle cellulaire, le réarrangement du cytosquelette et le mouvement des cellules, l'apoptose et la différenciation. Les protéines

kinases sont ainsi des catalyseurs biologiques ubiquitaires (que l'on retrouve dans tout le monde du vivant) [15–17]. C'est ainsi qu'on dénombre plusieurs kinases suivant les règnes et les espèces (figure 1) :

- Riz (*Oryza sativa*): 1792 kinases,
- Humain (*Homo sapiens*): 518 kinases
- Ver nématode (*Caenorhabditis elegans*): 454 kinases,
- Mouche des fruits (*Drosophila melanogaster*): 240 kinases.

	Human (<i>Homo sapiens</i>)	Fruitfly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	Nematode worm (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	Yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Rice (<i>Oryza Sativa</i>)	Choanoflagellate (<i>Monosiga brevicollis</i>)
Approximate number of genes	19000-20500	14600	20000	6300	37500	9200
Number of kinase-encoding genes	518	240	454	130	1792	331
Number of ePKs	478	223	434	115	1778	318
Number of TKs	90	32	90	0	5	≈95
Number of TKLs	43	17	15	0	1179	28

ePKs: eukaryotic protein kinases
aPKs: atypical protein kinases
TKs: Tyrosin Kinase
TKLs: Tyrosine kinase-like

Figure 1: Distribution des Protéines kinases dans différents organismes.

2. Chez l'homme

Le séquençage du génome humain associé aux travaux de Hanks et de Manning [15,18] a permis de recenser 518 protéines kinases humaines (le kinome), ce qui représente environ 2% du génome soit une des plus large famille de protéines humaines (figure 2). Il est possible de classer le type de kinase en fonction de l'acide aminé phosphorylé avec 3 familles : les tyrosines kinases (90 PTK : < 20% du kinome), les sérine/thréonine kinases (388 PSTK : > 70% du kinome) et les protéines kinases atypiques (40 aPK : < 10% du kinome). Les protéines kinases peuvent également être classées selon leurs localisations cellulaires : de nombreuses protéines kinases sont des récepteurs de surface cellulaire (VEGFR, EGFR, PDGFR...) et agissent pour initier une voie d'activation intracellulaire, après que le récepteur a été engagé par son ligand, généralement une cytokine ou un facteur de croissance. D'autres kinases sont intracellulaires et participent à la signalisation cellulaire (MAPK, BTK...). Ces kinases peuvent être ciblées par des protéines kinases "non réceptrices" [14,18]. Enfin selon

leur domaine catalytique : de nombreuses protéine-kinases transfèrent le radical phosphorique sur la fonction alcool d'une sérine ou d'une thréonine : c'est le cas de protéine-kinases dites cAMP-dépendantes qui ne sont actives qu'en présence d'AMP cyclique, répondant ainsi à des facteurs de régulation du métabolisme cellulaire comme les hormones agissant sur des récepteurs adrénergiques ; elles sont appelées protéine-kinases A ou PKA. D'autres phosphorylent la fonction phénol d'une tyrosine (protéine-tyrosine-kinases ou Y-kinases). D'autres protéine-kinases dépendent du diacylglycérol, répondant à d'autres facteurs agissant sur des récepteurs à phospho-inositides ; elles sont appelées protéine-kinases C ou PKC. D'autres sont activées par leur liaison avec la calmoduline et le calcium. Toutes les phosphoprotéines nécessitent pour leur biosynthèse des protéine-kinases plus ou moins spécifiques ; de nombreuses enzymes du métabolisme ont une activité qui dépend de leur état de phosphorylation [13,14,19].

En plus de leur rôle prépondérant dans la physiologie normale, les protéines kinases jouent un rôle important dans des processus physiopathologiques. Etant spécifiquement impliquées dans la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules ; des mutations peuvent conduire à une croissance et à une prolifération non régulées, typiques des cellules cancéreuses [20]. Le cancer peut survenir par le biais d'une variété de mécanismes cellulaires qui peuvent inclure la surexpression de facteurs de croissance tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou le facteur de croissance transformant α (TGF- α) ou les récepteurs de facteurs de croissance [par ex. le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) ou le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)], la dérégulation des kinases (par exemple ABL ou EGFR), la dérégulation de l'activité des kinases par l'activation d'oncogènes (par exemple la voie RAS/RAF), ou la perte des fonctions de suppression des tumeurs (par exemple des mutations de p53 ou pRb entraînant une activation du cycle cellulaire). Dans le traitement du cancer, un agent unique est rarement efficace, et les thérapies combinées qui ciblent à la fois la kinase et d'autres cibles comme l'ADN se sont souvent révélées plus efficaces qu'un composé unique. Dans la plupart des cas (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique), aucun gène muté unique n'est à l'origine du cancer, mais ce sont les mutations cumulées d'un certain nombre de gènes qui conduisent à l'état pathologique. Cependant, ces gènes fonctionnent souvent ensemble, privilégiant que le nombre de voies affectées peut être plus faible, permettant d'espérer que le ciblage d'une voie puisse s'avérer efficace pour le traitement de la maladie [21]. La connaissance des voies de signalisation et de la manière dont une cellule répond aux signaux externes a fait des protéines

kinases des cibles importantes pour la conception de médicaments anticancéreux justifiant ainsi l'intérêt grandissant du développement de molécules capables d'inhiber de manière sélective les protéines kinases impliquées dans les processus tumoraux [4]. En plus de son importance dans la prolifération, deux autres facteurs ont contribué à faire de ces enzymes des cibles médicamenteuses privilégiées. En premier lieu, leur structure et en particulier celle du site de liaison de son substrat, l'ATP, est bien connue. En deuxième place, le fait de disposer de tests in vitro et facilement automatisables pour mesurer l'inhibition de la phosphorylation permet d'analyser un très large nombre de molécules naturelles ou de synthèse et très rapidement [22].

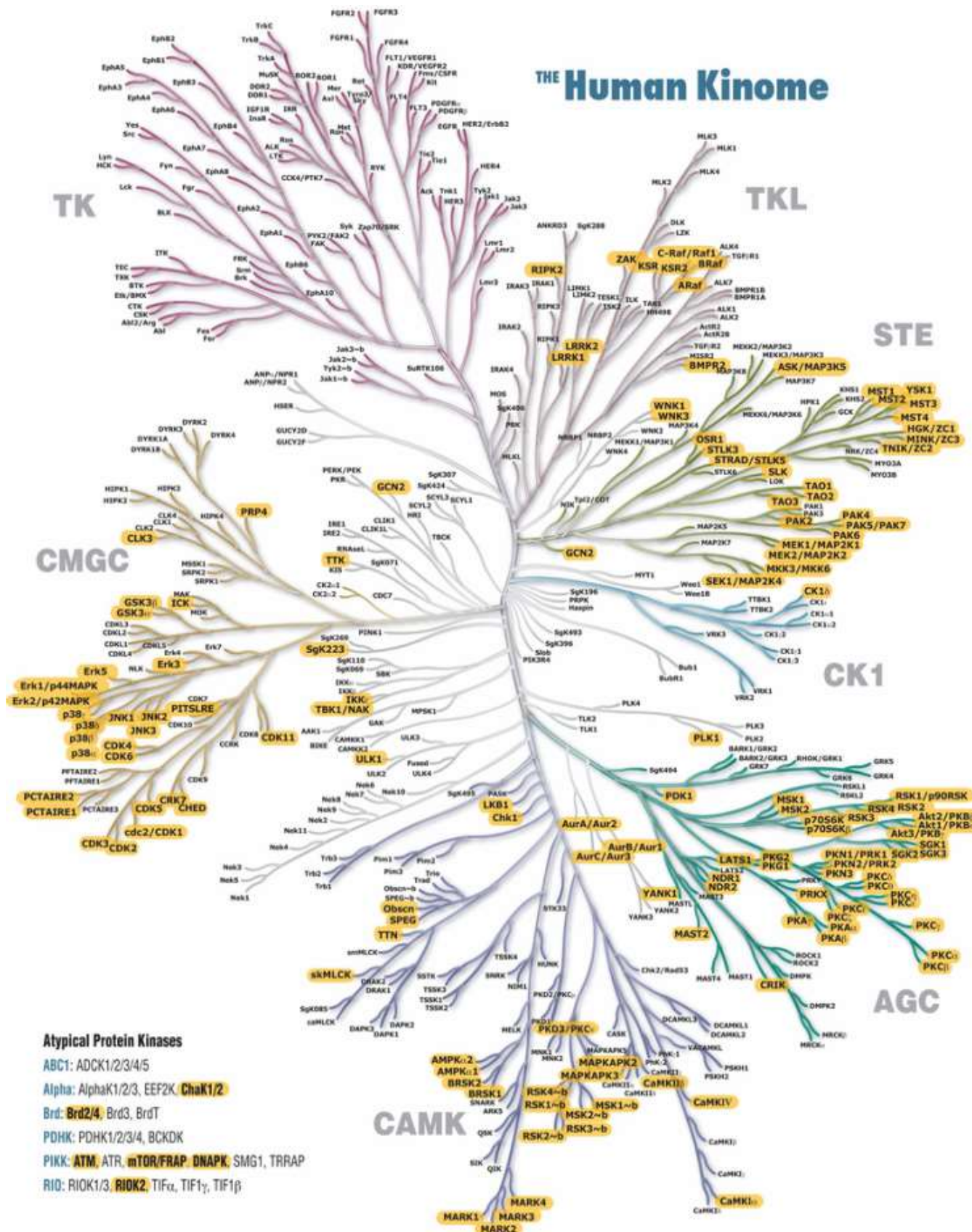


Figure 2 : Arborescence du Kinome humain [Manning et al. Science 2002 [15], Stokes et al. Molecular & Cellular Proteomics 2012 [23]

II. Les inhibiteurs de protéines kinases

3. Thérapies ciblées : le marché des IPK

Les inhibiteurs de protéines-kinases (IPK) ont été introduits pour être utilisés dans divers domaines cliniques dont le cancer. Alors qualifiés de « thérapies ciblées », ils ont constitué avec les anticorps monoclonaux une nouvelle classe thérapeutique de traitement anti-tumoral, à la suite des médicaments de chimiothérapie. Le terme de « thérapie ciblée » reflète le fait que ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogenèse (prolifération tumorale, angiogenèse). Cette prise en charge thérapeutique centrée davantage sur les anomalies moléculaires que sur l'origine de la tumeur primitive, constitue le champ de la « médecine de précision » et permet de réduire les effets indésirables sur les cellules saines, contrairement à la chimiothérapie [24]. En effet, cette dernière agit sur toutes les cellules en division, qu'elles soient saines ou tumorales, créant ainsi de nombreux effets indésirables (perte de cheveux, mucites...). Pour autant, le terme thérapie ciblée reste controversé. En effet, la résection chirurgicale cible une tumeur, la radiothérapie l'ADN tumoral et de même les taxanes, molécules de chimiothérapies conventionnelles, ciblent les microtubules [25].

Au sein de l'arsenal thérapeutique des médicaments anticancéreux, les thérapies ciblées représentent 24 % des médicaments disposant d'une AMM en tant que traitement spécifique du cancer (Figure 3) [26].

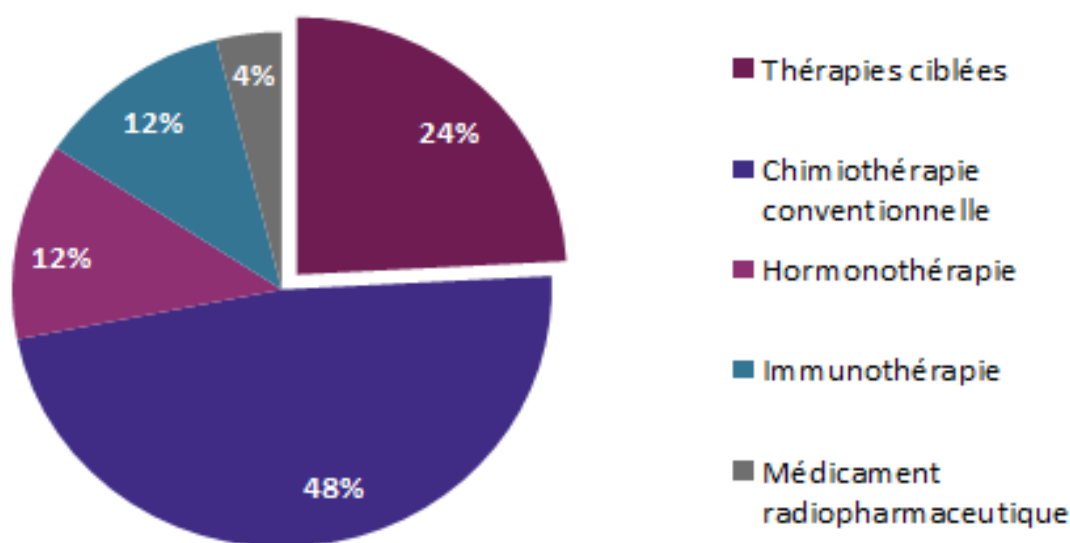


Figure 3: Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer (26)

Le nombre d'AMM octroyées aux thérapies ciblées a largement augmenté sur ces dernières années. Cette accélération est le reflet probable d'une augmentation des connaissances sur la biologie du cancer et de la capacité des industriels à proposer des traitements actifs sur les mécanismes oncogéniques identifiés. Il faut noter que ce sont principalement des thérapies ciblées par voie orale (inhibiteurs de protéine kinase, IPK) qui ont été autorisées sur ces dernières années (Figure 4) [27].

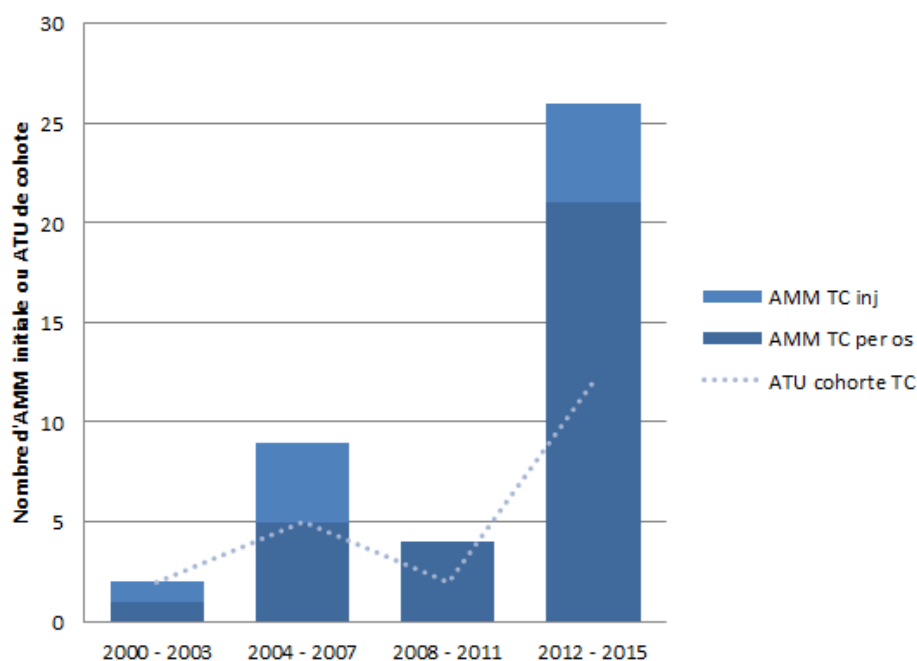


Figure 4 : Nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015 (27).

La Figure 4 représente le nombre d'AMM initiales octroyées pour des thérapies ciblées injectables (AMM TC inj) ou des thérapies ciblées par voie orale (AMM TC per os) entre 2000 et 2015, rapporté par tranches de 4 années. L'évolution du nombre d'ATU de cohortes accordées à des thérapies ciblées est également représentée (Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015) (27).

Les IPK indiqués dans des pathologies cancéreuses sont des médicaments relativement récents, tous ayant été introduits à partir de 2001. Le premier inhibiteur de protéine kinase était un inhibiteur de tyrosine kinase dont l'utilisation a été autorisée est l'imatinib, suivi de plus d'une douzaine d'autres dans les 10 années suivantes (figure 5). Aujourd'hui, près de 38 IPK sont disponibles dans le monde entier et des centaines sont en cours de développement dans le cadre d'essais cliniques et leur utilisation dans d'autres maladies devrait être approuvée [28].



Figure 5 : Chronologie de la mise sur le marché des inhibiteurs de protéines kinases [28]

4. Familles chimiques des IPK

Les inhibiteurs de kinases constituent un vaste groupe d'agents antinéoplasiques qui sont présentés comme ciblant les protéines kinases. Si la plupart des inhibiteurs de kinase sont des agents antinéoplasiques, quelques-uns sont également utilisés pour des affections bénignes, notamment la dégénérescence maculaire (pegaptanib), la polyarthrite rhumatoïde (tofacitinib) et la fibrose pulmonaire idiopathique (nintedanib). En général, cependant, le profil des effets indésirables des inhibiteurs de kinase est tel qu'ils sont réservés aux affections graves, progressives, débilitantes ou potentiellement mortelles [28]. Leur classement ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) les désigne sous le code L01EX. Ce groupe englobe les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (ISTK), aussi appelés inhibiteurs de mTOR. Par leur structure et leur composition, les IPK sont capables de traverser les membranes cellulaires et atteindre leurs cibles intracellulaires.

Tableau 1 : Les Inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans les maladies néoplasiques et les principales cibles cellulaires impliquées [29].

Hématologie	Ruxolitinib JAKAVI®	JAK (+JAK2V617F)	Myelofibrose		
	Ibrutinib IMBRUVICA®	BTK (Bruton)		Lymphome du manteau	
	Idelalisib ZYDELIG®	PI3K	LLC		
	Bosutinib BOSULIF®	Bcr-Abl, Src, Lyn, Hck PDGFR			
	Nilotinib TASIGNA®	Bcr-Abl PDGFR, Kit			
	Dasatinib SPRYCEL®	Bcr-Abl, Src-kinases PDGFR ... + de 30 PK	LMC		LAL
	Ponatinib ICLUSIG®	Bcr-Abl (+Bcr-AblT315I) Kit, Flt3, RET, PDGFR, VEGFR			
	Imatinib GLIVEC®	Bcr-Abl, Flt3 PDGFR, Kit			
	Sunitinib SUTENT®	VEGFR PDGFR, Kit, Flt3		Gist	
	Pazopanib VOTRIENT®	VEGFR PDGFR, Kit	Rein		
Tumeur Solide	Axitinib INLYTA®	VEGFR			
	Cabozantinib CABOMETYX®	VEGFR, MET, RET			
	Vandetanib CAPRELSA®	VEGFR, EGFR, RET			
	Lenvatinib LENVIMA®	VEGFR, FGFR, RET, PDGFR, Kit	Thyroïde		
	Sorafenib NEXAVAR®	VEGFR, PDGFR, Kit, Flt3 RAF-kinases, ...		Foie	Rein
	Regorafenib STIVARGA®	VEGFR Kit, RET, RAF-kinases	Colon		Gist
	Vemurafenib ZELBORAF®	BRAF (+BRAFV600)			
	Cobimetinib COTELLIC®	MEK			
	Dabrafenib TAFINLAR®	BRAF (+BRAFV600)	Melanome		
	Trametinib MEKINIST®	MEK			
	Crizotinib XALKORI®	ALK HGFR, c-Met			
	Ceritinib ZYKADIA®	ALK			
	Alectinib ALECENSA®	ALK, RET			
	Erlotinib TARCEVA®	EGFR = HER1			
	Gefitinib IRESSA®	EGFR = HER1 (muté et/ou surexprimé)			
	Afatinib GIOTRIF®	EGFR = HER1 ErbB2 = HER2, ErbB3, ErbB4			
	Osimertinib TAGRISSO®	EGFR T790M			
	Lapatinib TYVERB®	ErbB2 = HER2			
	Palbociclib IBRANCE®	CDK4/6	Sein		
				CBNPC	pancreas

5. Structure générale des IPK et mécanisme d'action

Presque tous les IPK sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP (Figure 6a). Ce sont des médicaments dont la structure se rapproche de celle de l'adénine, notamment comprenant des cycles azotés (figure 7) [21]. La dénomination commune internationale (DCI) de ce type de médicament a pour suffixe « -nib ». D'autres IPK se lient à une protéine cytoplasmique. Ce complexe formé recrute la protéine kinase cible et l'empêche de fonctionner. Ils inhibent la protéine kinase de façon indirecte (Figure 6b) [30]. Nous comptons deux IPK fonctionnant ainsi : l'everolimus et le temsirolimus. Ce sont des analogues structuraux de la rapamycine, antibiotique naturel, également appelé sirolimus. Ils ont en théorie moins d'effets indésirables car leur cible est moins fréquemment retrouvée que ne l'est le site de fixation à l'ATP.

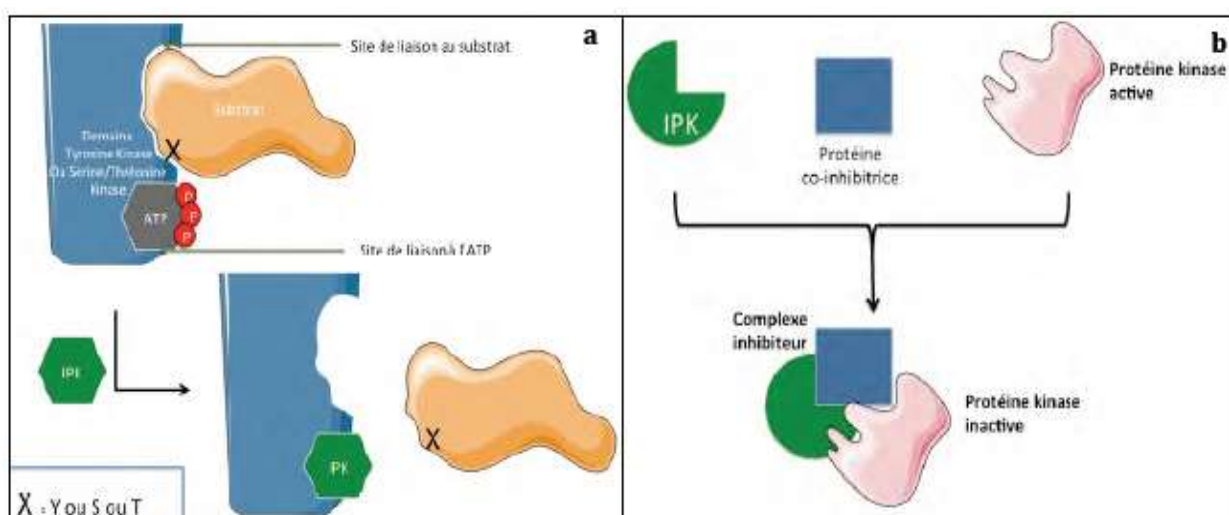


Figure 6: Mécanisme d'action des principaux IPK.

Sur la Figure 6, il est représenté en bleu une protéine kinase (membranaire ou cytosolique) à activité tyrosine ou sérine/thréonine kinase. a) L'IPK (en vert) entre en compétition avec l'ATP sur son site de fixation. La protéine substrat ne peut pas être phosphorylée et donc activée. b) L'IPK (en vert) recrute une protéine cytoplasmique (en bleu) formant un complexe inhibiteur. La protéine kinase cible (en rose) est inhibée par ce complexe. Abréviation : ATP, adénosine triphosphate [30].

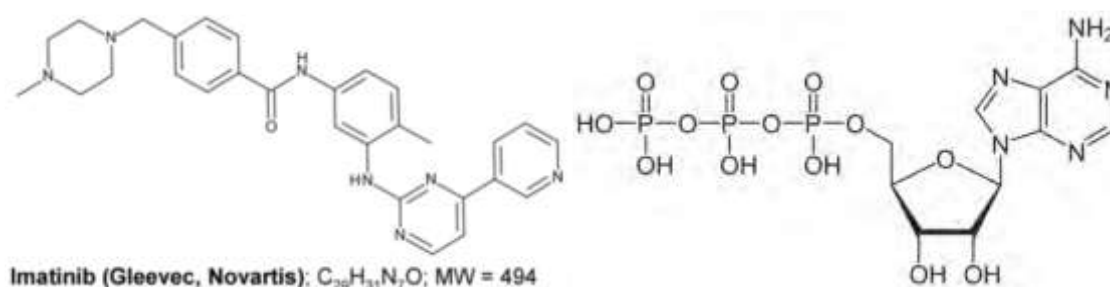


Figure 7: Structure chimique d'un IPK compétitif de l'ATP mimant celle de l'ATP

Sur la Figure 7, nous observons la structure chimique d'un IPK compétitif de l'ATP mimant celle de l'ATP (à droite) notamment par la présence d'hétérocycles azotés. Est indiqué sous la molécule : la

DCI, le nom commercial, le laboratoire détenant le brevet, la formule chimique brute et la masse moléculaire arrondie [21].

6. Modalités d'inhibition et sélectivité des IPK

Les IPK utilisés en oncologie se fixent au niveau du domaine kinase d'une ou plusieurs protéines kinases d'intérêt, les « *on-target* » et interrompent ainsi la signalisation cellulaire, rétablissant le contrôle du processus cellulaire. Ils sont alors spécifiques du site de liaison inhibiteur : les IPK de type I se lient au site de liaison de l'ATP de la protéine kinase, qui est un site très conservateur qui entraîne une faible sélectivité des médicaments. Les IPK de type II se fixent à la poche hydrophobe adjacente au site de liaison à l'ATP et sont plus sélectifs ; les IPK de type III se lient à un résidu de cystéine qui peut être situé de façon variable dans le site de liaison de l'ATP, qui peut être situé de manière variable dans le domaine de la kinase, et est très sélectif pour une seule PK [31]. Nous retrouvons maintenant sur le marché des médicaments inhibiteurs antagonistes réversibles, mais également se fixant de façon covalente à leur cible (ibrutinib, acalabrutinib) [32].

La sélectivité est une question cruciale dans le développement des IPK, l'activité efficace et l'absence de toxicité généralisée des inhibiteurs de kinases sont liées en théorie à la spécificité de l'antagoniste pour la protéine mutée. Idéalement, un médicament devrait être capable de se lier uniquement au site ciblé avec une haute affinité, afin d'éviter toute toxicité supplémentaire (affinité des IPK). Les protéines kinases étant nombreuses et réparties dans tout l'organisme, la spécificité d'un IPK pour une cible d'intérêt est relative [32,33]. Le dasatinib, par exemple, a été développée afin d'inhiber spécifiquement la protéine kinase mutante BCR-ABL. Pourtant, le dasatinib présente une propension non négligeable d'interaction avec d'autres cibles comme le montre l'étude de sélectivité de Karaman *et al* [34] (Figure 9). L'explication de cette action multi-cibles réside dans le type d'inhibition du dasatinib, puisque ce dernier se fixe sur le site de liaison de l'ATP qui est un site très conservé entre les espèces et entre différentes protéines kinases. Les conséquences biologiques de l'interaction des IPK avec le kinome humain sont mal définies et la connaissance de la sélectivité des IPK pour certaines cibles est primordiale afin d'appréhender l'efficacité mais aussi le profil d'effets indésirables de ces médicaments [35,36].

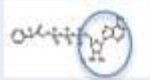
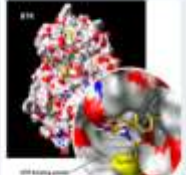
	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI
Type de fixation	Réversible Orthostérique	Réversible Orthostérique	Réversible Allostérique	Réversible Allostérique	Réversible Bivalent	Irréversible Covalent
						
Site de fixation	Forme active site ATPasique (résidu aspartate)	Forme inactive site ATPasique et poche hydrophobe	Poche adjacente au site ATPasique	Site éloigné de poche ATPasique	Combinaison de plusieurs mode (inhibiteurs bivalents)	Résidu cystéine
Compétitif de l'ATP	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON
« Sélectivité »	Faible	« Haute »	« Très Haute »	« Très Haute »	« Très Haute »	Faible - Fixation sur autres protéines que kinases ?
Médicaments	Dasatinib, gefitinib, erlotinib...	Imatinib, nilotinib, dabrafenib...	Trametinib, TAK-733-MEK1	Everolimus, temsirolimus	IRS-727	Ibrutinib, afatinib

Figure 8 : Les types d'inhibition des IPK sur le domaine kinase [37,38]

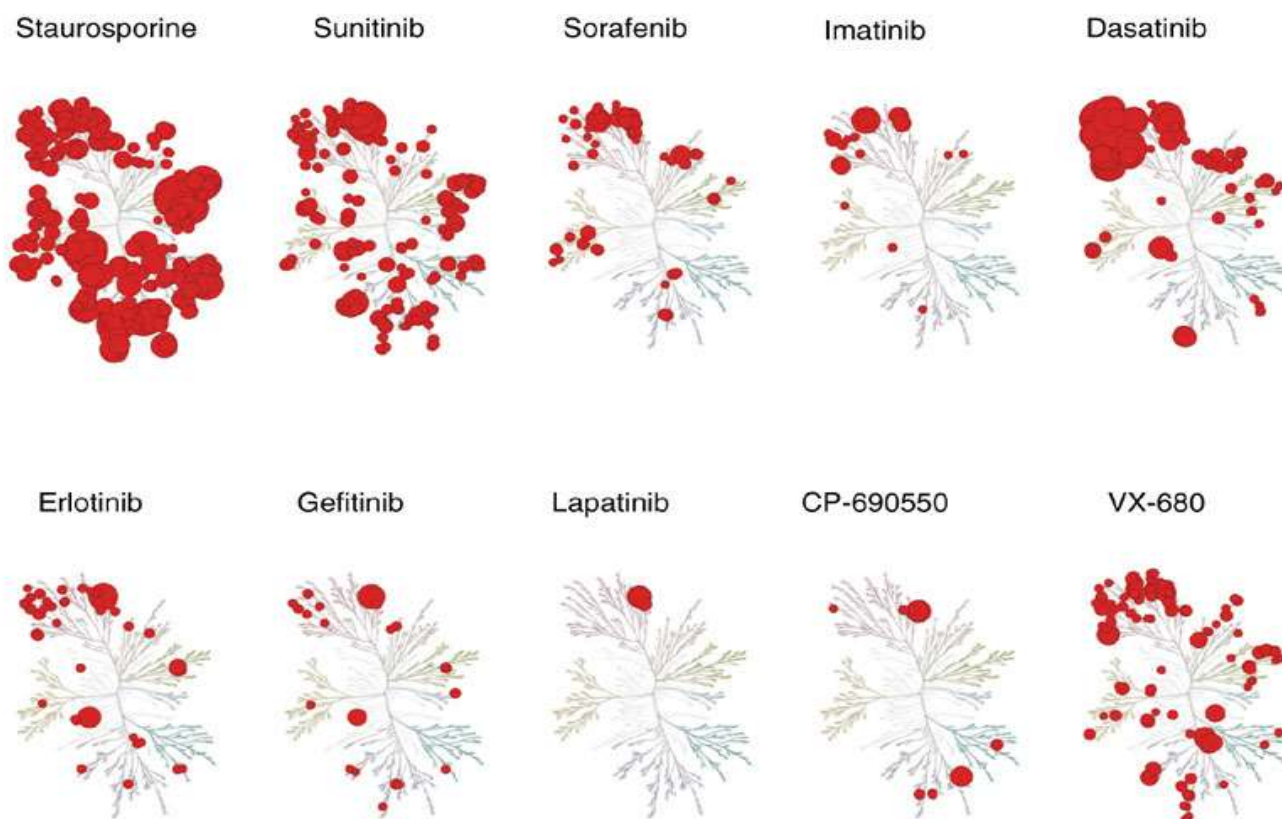


Figure 9 : Profil d'affinité de différents IPK pour le Kinome humain [39]

7. Principaux effets indésirables des IPK

Bien que non directement cytotoxiques et en dépit d'une action en théorie spécifiquement dirigée sur les mécanismes oncogéniques, les IPK sont considérés comme des thérapies dites « ciblées », mais peuvent entraîner des effets indésirables, dont certains sont potentiellement sévères. Ces effets indésirables peuvent être d'un type différent de ceux habituellement rencontrés avec les médicaments anti-tumoraux conventionnels cytotoxiques et concernent de nombreux systèmes d'organes. Il peut s'agir d'effets cardiovasculaires, ophtalmiques, cutanés, pulmonaires, hématologiques, etc. Le profil d'effets indésirables des thérapies ciblées en général dépend en partie des voies pharmacologiques sur lesquelles elles agissent. Les Effets indésirables médicamenteux (EIM) peuvent être causés par deux mécanismes distincts : l'interaction sur la cible d'intérêt (« on target »), et la toxicité hors cible (« off target »), qui fait qu'un EIM est induit par l'inhibition d'une ou de plusieurs cibles secondaires ou inattendues du médicament [35].

Il existe des « effets classes » communs à tous les agents d'une même classe pharmacothérapeutique dont la sévérité et la fréquence varient en fonction du médicament administré. Ainsi, tous les IPK ciblant BCR-ABL sont potentiellement associés à une rétention hydrique, à des effets digestifs, à des douleurs musculo-tendineuses, à des éruptions cutanées.

Au sein d'une même classe, d'autres effets sont plus spécifiques d'un médicament et peuvent signifier le fait que le médicament est également capable d'agir sur d'autres voies pharmacologiques. Ainsi, parmi les IPK ciblant BCR-ABL, le ponatinib peut être associé à une hypertension artérielle du fait de son activité anti-angiogénique alors que le dasatinib peut être associé à une hypertension artérielle pulmonaire du fait de son action sur la voie Src kinase [27].

Les IPK présentent tous un certain degré d'hépatotoxicité et nombre d'entre eux ont été associés à des cas de lésions hépatiques cliniquement apparentes qui peuvent être graves, voire mortelles. Il est intéressant de noter que certains des cas de lésions hépatiques attribués aux IPK présentaient des caractéristiques d'auto-immunité, de sorte que les lésions hépatiques peuvent être causées par une réaction immunologique aux métabolites de l'agent lui-même, plutôt que par une activité hors cible de l'inhibiteur. En outre, au moins deux IPK (imatinib et nilotinib) ont été associés à des cas de réactivation de l'hépatite B. On ne sait pas si cela est lié à une activité spécifique de l'inhibiteur de la kinase sur la réplication du virus de l'hépatite B ou si cela est dû à l'immunosuppression.[28,40,41].

III. Exemple d'application des thérapies « ciblées » en oncologie : IPK et LMC

1. Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par l'échange de matériel génétique de deux chromosomes (translocation 9-22) aboutissant à la juxtaposition de deux gènes : B-cell receptor (BCR) et protéine ABL, donnant une protéine chimérique de fusion. La synthèse de cette protéine hybride à activité tyrosine-kinase constitutive (BCR-ABL) confère aux cellules atteintes des propriétés de prolifération excessive et un certain degré d'instabilité génétique [42]. Elle se traduit par une production excessive de globules blancs, dont certains restent immatures. Leur accumulation dans la moelle osseuse et le sang perturbe le bon fonctionnement des autres cellules sanguines et entraîne les symptômes de la leucémie myéloïde chronique [43].

La maladie évolue en trois phases :

- Une phase chronique (PC) durant laquelle les globules blancs sains et les plaquettes conservent leurs fonctions. Le passage dans le sang de globules blancs en excès (parfois immatures) ne donne pas lieu pour l'instant à des symptômes gênants. En l'absence de traitement, l'espérance de vie sans traitement est de 3 à 5 ans ;
- Une phase accélérée (PA) durant laquelle le nombre de globules blancs et de cellules immatures augmentent dans le sang. Les symptômes apparaissent et la maladie devient plus difficile à contrôler. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est alors de 6 à 9 mois ;
- Une phase de transformation aiguë blastique (PB) durant laquelle plus d'un tiers des cellules sanguines et de la moelle sont immatures (blastes). La maladie est à un stade avancé et les cellules cancéreuses peuvent former des tumeurs sur les os ou les ganglions lymphatiques. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 3 à 6 mois [44].

Heureusement, plus de 90% des patients sont diagnostiqués pendant la phase chronique (LMC-PC). La maladie est généralement découverte de façon fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin qui montre une élévation du nombre de globules blancs. Le diagnostic est alors établi à partir de plusieurs examens :

- Une numération formule sanguine.
- Un prélèvement de moelle osseuse (myélogramme).

- Des examens sanguins de biologie moléculaire qui visent à détecter le gène BCR-ABL, à mesurer la quantité de cellules qui le porte (ce que l'on appelle la « charge BCR-ABL ») [45].

En dehors d'une exposition aux radiations ionisantes, aucune cause n'a été retrouvée. Il n'existe ainsi pas de facteur héréditaire. C'est la première maladie à avoir été associée à une anomalie chromosomique, le chromosome de Philadelphie. Ce chromosome anormal résulte d'un échange d'un petit morceau de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22, échange donnant naissance à un gène anormal, BCR-ABL, à l'origine de la protéine Bcr-Abl (Figure 10).

Cette protéine a une activité tyrosine kinase constitutivement régulée à la hausse et par phosphorylation des substrats, provoque l'activation en aval de diverses voies moléculaires telles que les kinases JAK/STAT, PI3K/AKT, RAS/MEK, mTOR et Src. Celles-ci à leur tour dysrégulent l'adhésion, la prolifération, la transformation et le comportement apoptotique des cellules hématopoïétiques [46]. La protéine BCR-ABL a été décrite comme une structure moléculaire complexe en spirale avec des domaines spatiaux : Src-homologie-2 (SH2) et SH3 qui lient les protéines adaptateurs ; et le domaine kinase qui possède les poches de liaison ATP, substrat et myristate allostérique. Ces différents sites de liaison ainsi que les voies en aval sont des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement de médicaments contre la LMC [47,48].

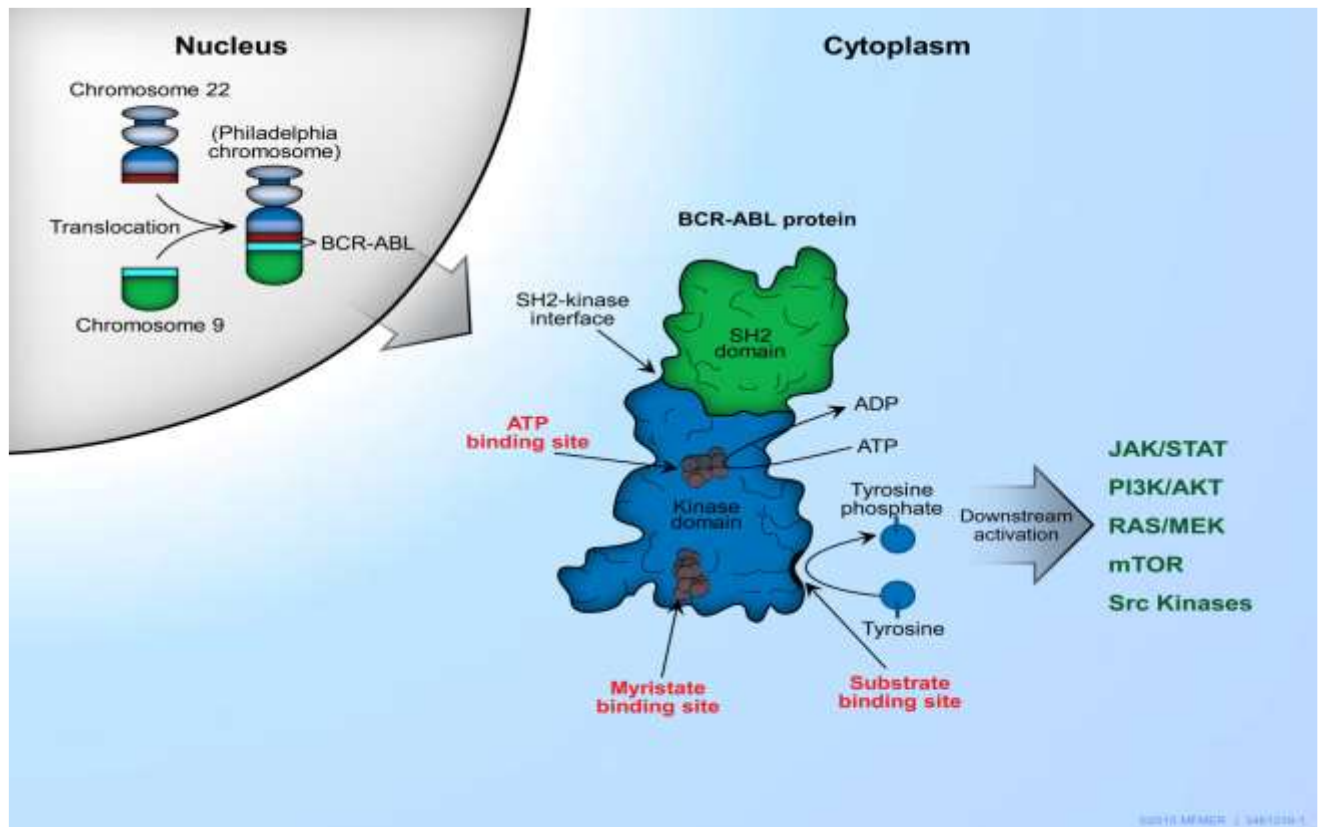


Figure 10 : Formation et représentation de la protéine BCR-ABL dans la LMC

2. Epidémiologie de la LMC

L'incidence annuelle de la LMC en Europe (calculée à partir des registres de LMC) est estimée aux alentours de 0,7-1,2 pour 100 000 habitants, ce qui représente 15 à 20% des leucémies de l'adulte. L'âge médian au diagnostic est de 57-60 ans et les hommes sont plus touchés que les femmes avec un ratio homme/femme de 1,2-1,7 [2,3,45]. Sa prévalence n'est pas bien connue mais a été estimée aux alentours de 10-12 pour 100 000 habitants avec une augmentation régulière due à l'amélioration de la survie de ces patients [49]. Dans les études récentes basées sur la population, les patients atteints de LMC ont une survie globale comparable à celle de la population générale, bien que la survie relative des patients âgés de plus de 70 ans soit encore réduite [50,51].

En France, une étude menée par *Foulon et al* (sur les données de registre de Cancer de 6 départements français) a estimé la prévalence de la LMC à 2,5 pour 100 000 habitants avant les années 1980, avec une progression jusqu'à 6 pour 100 000 en 2002. Depuis 2002, cette tendance s'est encore accentuée, pour atteindre des niveaux prévus d'environ 18 et 24 pour 100 000 habitants en 2018 et 2030 respectivement. Elle serait alors de 30 pour 100 000 d'ici

2050 lorsque la progression ralentit. Cette distribution de la prévalence de la LMC est attribuable au vieillissement de la population et à l'amélioration de la survie relative. Le taux d'incidence brut de la LMC y est estimé à 0,95 (IC 95% : 0,90-1) pour 100 000 habitants, et le ratio sexe homme/femme à 1,22 (IC 95% : 1,09-1,35) [52]. Une seconde étude française de *Penot et al* a étudié la distribution de l'incidence de la LMC en France en se basant sur les données de cinq registres de cancer couvrant la période 1980-2009. L'incidence moyenne de patients de LMC enregistrés en France Métropolitaine était de 751 nouveaux cas par an (± 92). Ces données correspondant à un taux d'incidence brut de 1,14 pour 100 000 personnes-années. Les taux d'incidence ajustés sur l'âge et standardisés à l'Europe puis au monde étaient respectivement de 1,02 (IC 95% : 0,93-1,11) et 0,81 (0,72-0,90) [53].

3. Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique : la révolution des thérapies ciblées

Jusqu'aux années 2000, le pronostic de la LMC était défavorable du fait de l'évolution spontanée en 5 à 10 ans, en leucémie aiguë fatale à court terme et particulièrement réfractaire aux traitements. Le seul traitement efficace était l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais très peu de patients étaient éligibles et peu d'entre eux avaient un donneur compatible ; enfin, cette procédure était et reste associée à une mortalité importante quelle que soit son indication en hématologie maligne. Les autres traitements n'avaient des effets que transitoires (irradiation splénique, splénectomie) ou uniquement cytoréducteurs (hydroxyurée, busulfan), ou bien présentaient une efficacité modérée et associée à une survenue fréquente d'effets indésirables (interféron alpha, cytarabine, arsenic). A partir des années 2000 ont été mis sur le marché des médicaments ciblant spécifiquement l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL, les « inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) » [45,54].

- L'imatinib

Le premier apparu sur le marché, le mésylate d'imatinib (code ATC L01XE01) a transformé la LMC d'une maladie constamment mortelle à moyenne échéance en une maladie chronique. L'imatinib se lie à la poche de liaison ATP et stabilise la forme inactive de l'Abl kinase. Il agit comme inhibiteur compétitif de la tyrosine kinase Bcr-Abl qui inhibe la prolifération, rétablit le contrôle du cycle cellulaire, induit l'apoptose et inverse l'instabilité génétique dans les cellules dépendantes de Bcr-Abl in vitro [55].

Grâce aux résultats d'IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571), l'imatinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en mai 2001 et dans l'Union européenne par l'EMA

(European Medicines Agency) en novembre 2001 sous le nom commercial de Glivec® [56]. Selon les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) publiées en 2005, l'imatinib est devenu le traitement de première ligne standard pour les nouveaux patients atteints de LMC, avec une réponse cytogénétique et moléculaire à surveiller tous les six mois [57]. L'étude IRIS a montré une survie globale (SG) de 89 % à 5 ans dès le début du traitement. Des études européennes et américaines en population ont montré que la survie relative à 5 ans est passée de 20 à 30 % (1989-2001) pendant la période préimatinib à 50 à 90% (2001-2013) pendant la période post-imatinib. Cette amélioration s'est produite dans tous les groupes d'âge, bien que le taux de survie des patients plus âgés ait été moins élevé [51].

En plus de la protéine de fusion BCR-ABL, deux autres cibles de l'imatinib ont été mises en évidence et suivies par d'autres indications : les récepteurs à activité tyrosine kinase Kit et PDGFR[1]. L'imatinib est ainsi indiqué dans plusieurs pathologies dont : le dermatofibrosarcome protuberans (DFS), la tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), les syndromes hyperéosinophiles (SHE) avec réarrangement génétique récurrent (PDGFRA ou PDGFRB) et comme tous les autres IPK de la LMC, la leucémie aiguë lymphoblastique primitive à chromosome de Philadelphie (LAL Ph+) [58].

La dose standard d'imatinib est de 400 mg une fois par jour. En phase chronique (LMC-PC), une dose plus faible de 300mg peut être utilisée si la dose de 400 mg n'est pas tolérée et la réponse optimale. Une dose de 400 mg deux fois par jour peut être utilisée en phase aiguë (LMC-PA) [59].

Cependant, une tolérance pharmacologique et une résistance à l'imatinib peuvent se développer avec le temps et ainsi de nombreux patients qui prennent de l'imatinib n'atteignent pas leurs objectifs thérapeutiques ; le taux d'échec à 60 mois chez les patients recevant l'imatinib dans l'étude IRIS était de 17%. Les causes les plus fréquentes des difficultés pour supporter le traitement par imatinib sont la rétention d'eau précoce, les symptômes gastro-intestinaux, les crampes musculaires, les douleurs articulaires, les éruptions cutanées et la fatigue [60].

Ainsi, de nouveaux médicaments ont été mis au point et approuvés par les autorités d'enregistrement. Les nouvelles générations d'IPK comprennent la deuxième génération (dasatinib, nilotinib et bosutinib), et la troisième génération dont le ponatinib.

- Le nilotinib

Ce médicament présente une plus forte affinité pour la cible d'intérêt que l'imatinib. Ce médicament a été approuvé en 2007 sous le nom commercial de Tasigna® [56], pour le traitement des patients atteints de LMC en PC ou PA qui étaient résistants ou intolérants à l'imatinib [61].

Le chlorhydrate monohydraté de nilotinib (code ATC L01XE08) est un inhibiteur puissant de la protéine TK de fusion BCR-ABL. Son action stoppe la prolifération et induit l'apoptose chez les cellules leucémiques [46].

Le suivi in vitro a démontré que le nilotinib est efficace contre la plupart des mutations du domaine Abl kinase résistant à l'imatinib. L'étude ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients) était une étude de phase 3, randomisée, ouverte et multicentrique, dans laquelle 846 patients atteints de LMC-PC ont reçu du nilotinib (à une dose de 300 mg ou 400 mg deux fois par jour) ou de l'imatinib (à une dose de 400 mg une fois par jour) selon un rapport 1/1/1. A 12 mois, les taux de rémission pour le nilotinib (44% pour la dose de 300 mg et 43% pour la dose de 400 mg) étaient presque le double de ceux de l'imatinib (22%) ($P < 0,001$) [58]. Les patients recevant la dose de 300mg ou la dose de 400mg de nilotinib deux fois par jour ont présenté une amélioration significative du délai de progression vers la PA ou la PB. Les événements gastro-intestinaux et de rétention de fluide étaient plus fréquents chez les patients recevant de l'imatinib, tandis que les événements dermatologiques et les céphalées étaient plus fréquents chez ceux recevant du nilotinib. Cette étude a mené à l'approbation en première ligne du nilotinib pour le traitement des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Lors du suivi à 5 ans de l'étude ENESTnd, les taux de rémission, d'absence de progression vers la PA et la PB étaient plus élevés avec le nilotinib qu'avec l'imatinib [62].

La dose approuvée de nilotinib est de 300 mg deux fois par jour en traitement de première ligne et de 400 mg deux fois par jour au-delà de la première ligne. Une dose supérieure à 300 mg deux fois par jour doit être utilisée avec précaution en raison d'une augmentation liée à la dose du risque d'effets indésirables cardiovasculaires [59].

Des événements cardiovasculaires au sens large (maladie artérielle occlusive périphérique (PAOD), coronaropathie, maladie cérébrovasculaire, hyperglycémie et hypercholestérolémie) sont survenus chez environ 20 % des patients sur une période de 10 ans, contre 5 % avec l'imatinib. Des antécédents de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie artério-occlusive périphérique constituent une forte contre-indication à l'utilisation du nilotinib comme traitement de première intention. Les patients souffrant d'hypertension,

d'hypercholestérolémie et de diabète de type II peuvent également présenter un risque accru. Les données ont montré la survenue de pancréatite chez environ 5 % des patients traités, des antécédents de pancréatite constituent par conséquent contre-indication à l'utilisation du nilotinib [46].

- Le dasatinib

C'est un inhibiteur de deuxième génération du gène BCR-ABL1 dont l'affinité in vitro est 325 fois supérieure à celle de l'imatinib. Il a obtenu son AMM européenne en 2009 sous le nom commercial de Sprycel®[63]. Le monohydrate de dasatinib (code ATC L01XE06) inhibe diverses TK, notamment la protéine de fusion BCR-ABL, certaines kinases de la famille Src, le récepteur EPH et celui du PDGF. Il est également indiqué dans la LAL Ph+ [58].

Le dasatinib est actif contre la majorité des mutations du domaine kinase, à l'exception de la mutation du gène de contrôle T315I. Dans l'essai CA180-034 menée auprès de patients atteints d'une LMC résistante à l'imatinib ou ne supportant pas l'imatinib, le dasatinib (à 100mg une fois par jour) a démontré une efficacité et une innocuité durables, dont une survie sans progression (SSP) de 49% sur 6 ans, et une survie globale (SG) de 71% [64]. Dans l'étude de phase 3 DASISION (étude DASatinib versus Imatinib chez des patients naïfs atteints de LMC), des patients nouvellement diagnostiqués de LMC en phase chronique ont été randomisés pour recevoir 100mg de dasatinib (n = 259) ou 400mg (n = 260) d'imatinib une fois par jour [65]. La transformation en LMC PA / PB pendant l'étude s'est produite chez 2,3% des patients traités par le dasatinib contre 5% des patients traités par l'imatinib. Dans les analyses d'innocuité, la rétention d'eau, l'œdème superficiel, la myalgie, les vomissements et les éruptions cutanées étaient moins fréquents avec le dasatinib qu'avec l'imatinib, tandis que l'épanchement pleural et la thrombocytopénie de grade 3/4 étaient plus fréquents avec le dasatinib [66]. Cet essai a mené à l'approbation en première ligne du dasatinib chez les nouveaux patients atteints de LMC en phase chronique.

La dose approuvée de dasatinib pour la phase chronique est de 100 mg une fois par jour pour la LMC-PC, et de 70 mg deux fois par jour pour la LMC-PA. Une augmentation de la dose n'est pas recommandée. En raison de la réduction des effets secondaires et des taux de réponse similaires dans la LMC phase chronique, une dose aussi faible que 50 mg est une option [59,67].

La plupart des effets indésirables liés au médicament sont survenus au cours de la première année de traitement et comprenaient la myélosuppression, la rétention d'eau (épanchement pleural et œdème localisé superficiel), la diarrhée, les maux de tête, la douleur musculosquelettique, les éruptions cutanées et les nausées. Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés mais ceux-ci semblent se résorber chez la plupart des patients après l'arrêt du traitement [66].

- Le bosutinib

Le monohydrate de bosutinib (code ATC : L01XE14) est aussi un inhibiteur de la tyrosine kinase Src/Abl par voie orale. Il bloque la prolifération et la survie des cellules leucémiques Ph+. Il a obtenu son AMM européenne en 2013 sous le nom commercial de Bosulif®. L'utilisation du bosutinib est restreinte à la LMC chez les patients adultes traités précédemment par d'autres IPK, tels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib et pour lesquels ces derniers se sont avérés non appropriés de par la présence de résistances [56].

L'étude de phase III sur l'efficacité et l'innocuité du bosutinib dans le traitement de la LMC nouvellement diagnostiquée (BELA) a comparé le bosutinib à l'imatinib chez des patients ayant reçu un diagnostic récent de LMC [68]. Un total de 502 patients a reçu de façon aléatoire 500 mg par jour de bosutinib ou 400 mg par jour d'imatinib à un ratio de 1/1. Le taux de rémission à 12 mois était supérieur avec le bosutinib (41% ; IC 95%, 35%-47%) comparativement à l'imatinib (27% ; IC 95%, 22% - 33% ; P bilatéral < 0.001). Quatre patients (2%) traités par le bosutinib ont présenté une transformation en PA/PB pendant le traitement, comparativement à 10 patients (4%) traités par l'imatinib.

La dose autorisée est de 400 mg une fois par jour en première ligne, et de 500 mg une fois par jour en deuxième ligne. Une augmentation de ces doses n'est pas conseillée. Une dose plus faible peut être envisagée si 500 ou 400 mg ne sont pas tolérés et que la réponse reste optimale [59].

Les profils d'innocuité du bosutinib et de l'imatinib dans l'essai étaient distincts ; les manifestations gastro-intestinales et hépatiques étaient plus fréquentes avec le bosutinib, tandis que la neutropénie, les troubles musculosquelettiques et l'œdème étaient plus fréquents avec l'imatinib. Le bosutinib, comparativement à l'imatinib, a été associé à une incidence plus élevée de diarrhée (68% vs 21%, respectivement), de vomissements (32% vs 13%, respectivement) et de douleurs abdominales (11% vs 5%, respectivement) [68]. Des

élévations transitoires des transaminases peuvent se produire, principalement au cours des premières semaines ou des premiers mois du traitement.

- Le ponatinib

Le chlorhydrate de ponatinib (code ATC : L01XE24) est un puissant inhibiteur de la tyrosine kinase de troisième génération. Il a obtenu son AMM européenne en 2013 sous le nom commercial d'Iclusig®, pour le traitement des patients atteints de LMC qui étaient résistants ou intolérants au traitement antérieur par ITK [56]. Le ponatinib est efficace contre un vaste spectre de mutations du domaine des kinases, y compris la mutation T315I du gène de contrôle. Les données issues de modèles cellulaires ont montré que le ponatinib surmontait les résistances à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib. Le ponatinib est capable d'inhiber d'autres kinases tels VGFR, EGFR et Kit. Il est aussi indiqué dans la prise en charge de la LALPh+ [69].

L'utilité du ponatinib chez les patients nouvellement diagnostiqués avec une LMC en phase chronique reste à établir, car l'étude EPIC (Evaluation of Ponatinib versus Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia) de phase III, ouverte et conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du ponatinib par rapport à l'imatinib, a dû être interrompue en raison d'événements thrombotiques artériels rapportés dans des études antérieures, les patients ont été transférés à l'imatinib et leur suivi a pris fin [70,71].

Les effets indésirables courants signalés étaient la thrombocytopénie (37%), les éruptions cutanées (34%), la peau sèche (32%) et les douleurs abdominales (22%). Des événements thrombotiques artériels graves ont été observés chez 9% des patients ; ces événements ont été considérés comme liés au traitement dans 3% des cas. Un suivi additionnel des essais cliniques sur le ponatinib a depuis révélé une fréquence beaucoup plus élevée d'événements vasculaires indésirables graves (48% et 24% dans les essais de phase I et II, respectivement). Les autres effets indésirables comprennent la pancréatite (biochimique et clinique), l'élévation des transaminases hépatiques et l'hypertension émergente [69].

En résumé, ces IPK de prise orale uni- ou biquotidienne ont peu de contre-indications et permettent des réponses profondes très rarement atteintes auparavant. La prescription d'IPK est ainsi systématique chez tout patient nouvellement diagnostiqué porteur de LMC [57,72]. Cependant ils n'ont une activité *a priori* que suspensive et doivent être poursuivis au long cours, hors exceptions dans le cadre d'essais cliniques rigoureusement encadrés [73,74].

L'avènement des IPK a bouleversé le pronostic de la LMC : d'une prise en charge hospitalière dans un contexte de mise en jeu du pronostic vital, l'évolution s'est faite vers une maladie de prise en charge ambulatoire, chez des patients dont la survie moyenne n'est dorénavant que peu différente de celle de la population générale [54]. De ce changement de paradigme, des problématiques nouvelles ont émergé : les études se sont intéressées à l'observance médicamenteuse, dont on sait qu'elle est corrélée avec la réponse de la maladie [8,9] ; d'autres études se sont intéressées à la survenue d'effets indésirables parfois retardés, ou bien à la sécurité d'emploi des IPK dans les populations âgées [75,76]. Comme les IPK sont utilisés de façon chronique, les patients recevant ces médicaments courent un risque important d'interactions médicamenteuses. De plus, en raison de la voie d'administration orale des IPK, de nouvelles interactions médicamenteuses concernant l'absorption gastro-intestinale sont apparues. Les interactions médicamenteuses peuvent être associées à des effets indésirables graves, voire mortels, ou peuvent entraîner une réduction des effets thérapeutiques de l'un ou l'autre médicament [7].

4. Propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique des IPK « LMC »

Afin de comprendre les risques d'interactions médicamenteuses encourus avec l'utilisation d'IPK il est nécessaire de prendre en compte leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Tableau 2) [29,77].

Tableau 2: Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des inhibiteurs de protéine Kinases indiqués dans la LMC [77]

Molécules	Cibles thérapeutiques	Absorption	Distribution		Métabolisme	Excrétion	Elimination T1/2	
		F	Pic	Vd	Liaison PP			
Imatinib GLIVEC®	Bcr-Abl PDGFR c-Kit, Filp1	~ 98 %	2-4 h	295-590L	~ 95 % (Alb, AGP)	Essentiellement hépatique via CYP3A4/5 ; 1 métabolite actif (~ 16 % ASC imatinib)	68 % biliaire 13 % urinaire	18-22 h
Dasatinib SPRYCEL®	Bcr-Abl Src-kinases PDGFR ... + de 30 protéine-kinases	~ 80 %	0,5-3 h	2500L	~ 96 %	Essentiellement hépatique via CYP3A4	85 % biliaire 4 % urinaire	3-6 h
Nilotinib TASIGNA®	Bcr-Abl PDGFR c-Kit	~ 30 %	2-4 h	579-800L	~ 98 %	Essentiellement hépatique via CYP3A4	Exclusivement biliaire	17 h
Bosutinib BOSULIF®	Bcr-Abl, SRC, Lyn, Hck PDGFR	NC	6 h	10 000 L	~ 96 %	Essentiellement hépatique via CYP3A4	Principalement biliaire (~ 92%)	34 h
Ponatinib ICLUSIG®	Bcr-Abl (+Bcr-AblT3151) Kit, Flt3, RET, PDGFR, VEGFR	NC	4 h	1100 L	>99 %	Essentiellement hépatique via CYP3A4	87 % biliaire 5 % urinaire	22 h

AGP = alpha-glycoprotéine ; Alb = albumine ; ASC = aire sous la courbe ; ~ = l'ASC du métabolite représente environ ; F= biodisponibilité ; Liaison PP= liaison aux protéines plasmatiques ; NC = non connu ; T1/2 = demi-vie ; Vd = volume de distribution.

- L'imatinib

L'imatinib a une très bonne biodisponibilité par voie orale (environ 98%), même si ce paramètre est soumis à une certaine variabilité interindividuelle. La prise au cours d'un repas ne constitue pas une précaution d'emploi, les études n'ayant pas montré une réelle différence de la concentration plasmatique de l'imatinib par rapport à une prise à jeun. Dans la circulation générale, l'imatinib se lie fortement aux protéines circulantes, principalement l'albumine et les alpha-glycoprotéines acides. Cette propriété est à prendre en compte lorsque l'on utilise d'autres médicaments se fixant fortement à ces mêmes protéines car cela peut être le siège d'une interaction médicamenteuse. L'imatinib est transformé principalement au niveau du foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). En outre, l'imatinib inhibe de façon compétitive les CYP2D6 et CYP3A4 et CYP3A5. L'imatinib est éliminé à hauteur de 70% dans les selles. Il n'y a donc pas de contre-indication concernant les personnes présentant une insuffisance rénale. Enfin, une analyse de pharmacocinétique populationnelle n'a pas montré la nécessité d'une adaptation de posologie selon l'âge [56].

- Le nilotinib

La biodisponibilité orale du Nilotinib est d'environ 30% avec un Tmax de 3 heures. Un bol alimentaire semble augmenter l'absorption de ce produit. Il est donc conseillé aux patients une prise médicamenteuse pendant les repas. Comme les 2 autres IPK, la liaison sur les protéines circulantes est très forte estimée à 98%. Le nilotinib est majoritairement métabolisé par le CYP3A4 et de façon moindre par le CYP2C8. La prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de ces deux enzymes est à éviter. L'élimination de ce médicament se fait principalement via les selles à hauteur de 94% dont 69% sous forme inchangée. L'utilisation chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale est donc possible. Par contre, les patients ayant une insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence [78,79].

- Le dasatinib

Le dasatinib est rapidement absorbé chez les patients après administration orale, avec un pic de concentration entre 0,5 et 3 heures. La demi-vie moyenne globale du dasatinib est approximativement de 5 à 6 heures chez les patients. La biodisponibilité orale du dasatinib n'a pas été clairement identifiée, l'administration par voie intraveineuse a été jugée trop risquée [80]. Il a été mis en évidence que ce médicament pouvait être administrée à n'importe quel moment de la journée, le bol alimentaire ne favorisant ou n'altérant pas sa biodisponibilité. La liaison du dasatinib aux protéines plasmatiques avoisine les 96%. En termes de

biotransformation, le dasatinib est métabolisé majoritairement par le CYP3A4. De ce fait, les inducteurs et les inhibiteurs de cette enzyme sont à prendre en compte. 85% de l'élimination du dasatinib se fait par les selles. Ceci indique qu'il n'est pas contre indiqué chez le patient présentant une insuffisance rénale. Par contre, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, des ajustements de doses peuvent être nécessaires [63,78].

- Le bosutinib

La solubilité de bosutinib est dépendante du pH et l'absorption est réduite lorsque le pH gastrique augmente. Il semblerait que la prise alimentaire ne l'affecte pas. En revanche, la prise concomitante d'antiacides diminue l'absorption gastro-intestinale du bosutinib par augmentation du pH. Il est donc préconisé de prendre ces deux types de médicaments à distance. Le bosutinib lie fortement les protéines circulantes (à hauteur de 96%). La biotransformation est assurée principalement par le foie, notamment via le CYP3A4. L'élimination du bosutinib est majoritairement fécale (91,3%). Chez les personnes insuffisantes rénales et hépatiques, la dose de bosutinib doit être adaptée selon la gravité de l'atteinte [56,78].

- Le ponatinib

Les concentrations maximales de ponatinib sont obtenues approximativement 4 heures après son administration par voie orale. Le ponatinib peut être administré au moment ou en dehors des repas. L'administration concomitante de ponatinib avec un inhibiteur puissant de la sécrétion d'acide gastrique a entraîné une légère diminution de la Cmax du ponatinib sans diminution de l'ASC. Dans la circulation sanguine, la liaison aux protéines plasmatiques est très forte (>99%). Pour autant, le ponatinib ne semble pas être déplacé lors de la co-administration de médicaments liant ces mêmes protéines (ex. : ibuprofène, acide salicylique, warfarine ou propranolol). Le ponatinib est métabolisé de façon majoritaire par le CYP3A4 et est éliminé à hauteur de 87% dans les fèces. Une adaptation de posologie n'est pas nécessaire pour les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Néanmoins, la prudence s'impose lorsque ces affections sont sévères [56,78].

5. Définition des Interactions médicamenteuses

Une interaction pharmacologique (IP) est l'influence qu'un médicament exerce sur un autre lorsqu'ils sont administrés ensemble, de sorte qu'il subit un changement qualitatif ou quantitatif de ses effets [81]. Il peut également y avoir des interactions entre les aliments et/ou les plantes médicinales et les médicaments [6]. Les interactions peuvent être classées en

interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les interactions pharmacocinétiques surviennent lorsque l'absorption, la distribution, la métabolisation ou l'élimination des médicaments en cause sont modifiés, ce qui entraîne des changements dans la quantité et la durée des médicaments disponibles aux sites récepteurs. Les interactions pharmacocinétiques médicamenteuses les plus courantes concernent l'absorption (l'absorption incomplète d'un médicament est un risque d'interaction médicamenteuse) et la métabolisation par les isoenzymes du cytochrome P450. Les interactions pharmacodynamiques se réfèrent généralement à une interaction dans laquelle les composés actifs modifient l'effet pharmacologique de l'un et de l'autre. L'effet peut être synergique, additif ou antagoniste [82]. Les interactions les plus préoccupantes, parce qu'elles compliquent l'évolution clinique du patient, sont celles dont les conséquences sont néfastes en raison d'une exposition variable au médicament, soit parce qu'elles sont augmentées entraînant des effets indésirables, soit parce qu'elles sont diminuées entraînant une réponse thérapeutique insuffisante. Les conséquences cliniques peuvent aller de non pertinentes à fatales. Les interactions médicamenteuses représentent 14 à 25% des réactions indésirables aux médicaments à pronostic sévère et 1,6% des admissions totales à l'hôpital [83]. Nous savons que le risque d'apparition d'une IP augmente avec le nombre de médicaments administrés en même temps. Mathématiquement, le nombre d'IP possibles entre deux médicaments chez un patient traité avec 2, 4, 6 ou 8 médicaments est respectivement de 1, 6, 28 ou 120 [84]. Toutes les IP ne sont pas significatives sur le plan clinique, de sorte que même après les avoir identifiés, il est nécessaire de faire la distinction entre celles qui ont une pertinence clinique et celles qui n'en ont pas. Les conséquences cliniques peuvent entraîner l'échec du traitement ou la perte des quelques options thérapeutiques disponibles, compromettant la survie des patients [81].

Les patients atteints de cancer reçoivent généralement de nombreux médicaments pour minimiser la sévérité des effets indésirables liée au traitement, contrôler les symptômes et traiter les maladies concomitantes. Jusqu'à 80% des patients atteints de cancer âgés de plus de 65 ans souffrent de maladies concomitantes au moment du diagnostic [85]. Par conséquent, l'ajout d'un nouvel ensemble de médicaments dont les mécanismes d'action n'ont pas encore été entièrement élucidés et qui sont souvent métabolisés par les mêmes voies que les médicaments classiques pourraient entraîner de nombreux effets indésirables. Une étude récente de Riechelmann et al. [86] sur la fréquence et la gravité des interactions médicamenteuses chez 405 patients ambulatoires recevant un traitement actif contre le cancer a rapporté une fréquence d'interactions médicamenteuses potentielles de 68 % ; 27% des

patients interrogés avaient au moins une interaction potentielle. La majorité des réactions étaient liées à l'utilisation d'agents non antinéoplasiques, comme la warfarine, les diurétiques, les corticostéroïdes, les antihypertenseurs et les anticonvulsivants. Le nombre de médicaments prescrits, le type de médicament (un risque plus élevé pour les médicaments utilisés pour traiter les comorbidités que pour les soins de soutien) et la présence de maladie du système nerveux central étaient des facteurs associés au risque d'interactions médicamenteuses potentielles. La limite de cette étude de Riechelmann et coll. était qu'elle ne fournissait pas d'information sur les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses potentielles identifiées.

Les interactions médicamenteuses associées aux IPK surviennent le plus souvent lorsque l'absorption en fonction du pH est altérée (co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres traitements supprimeurs d'acide) ou lorsque le métabolisme du médicament est modifié par les IPK eux-mêmes ou d'autres médicaments en interaction (Figure 11) [77]. Les IPK sont à la fois des substrats et des inhibiteurs des systèmes enzymatiques microsomaux hépatiques impliqués dans le métabolisme du médicament, plus particulièrement du CYP3A4 [87]. Par conséquent, les médicaments de support essentiels au maintien du confort et de la capacité fonctionnelle du patient pendant la chimiothérapie peuvent être impliqués dans les interactions médicamenteuses associées aux IPK.

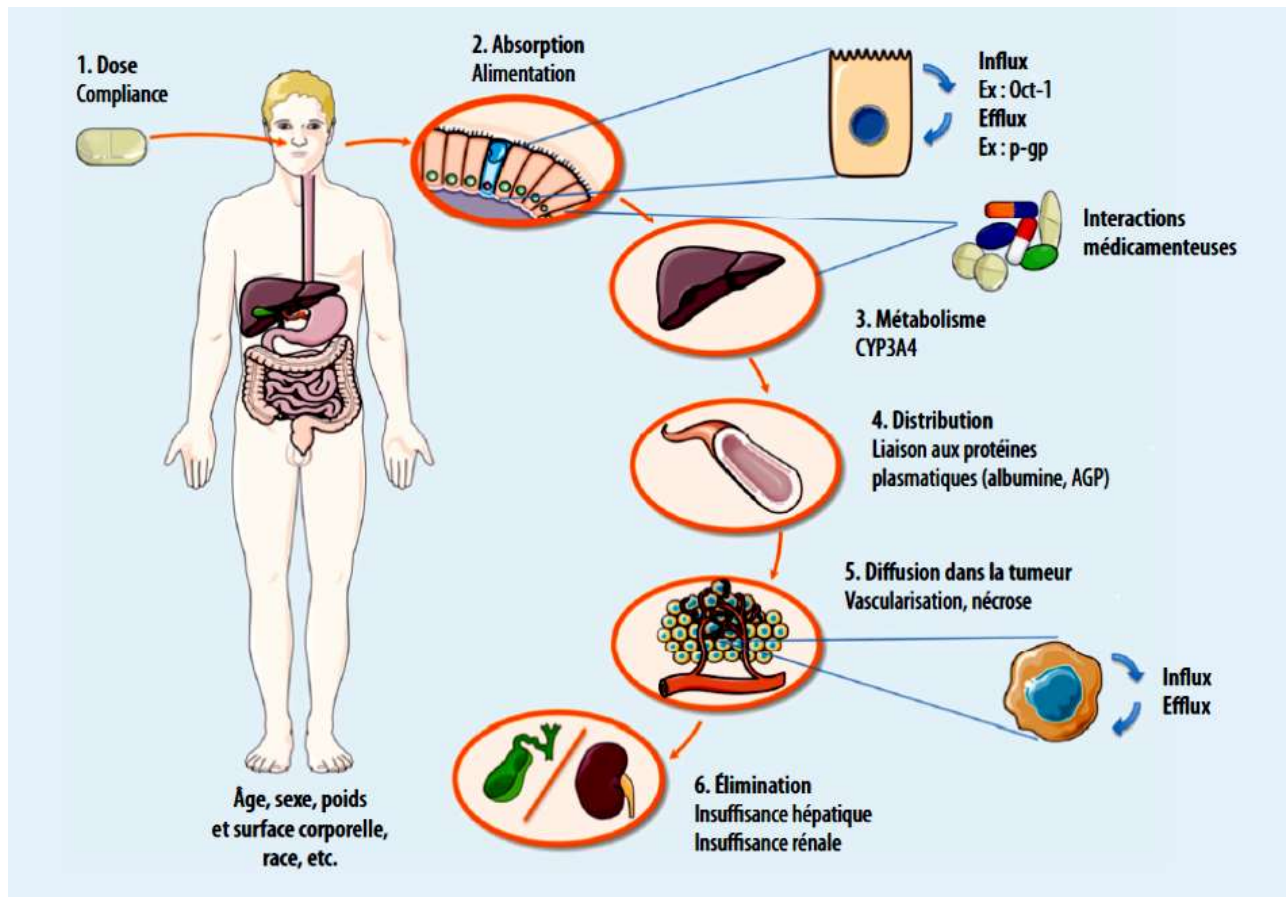


Figure 11 : Différents mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les IPK. [77]

La Figure 11 représente les différents mécanismes d'interactions pharmacocinétiques avec les IPK. Nous distinguons en bleu les phases pharmacocinétiques des IPK et en orange les facteurs associés susceptibles de les modifier (77).

a. Interactions pharmacocinétiques : absorption

L'absorption gastro-intestinale d'un médicament dépend de ses caractéristiques intrinsèques (p. ex., solubilité), mais peut aussi être influencée par les interactions médicamenteuses. Au niveau de l'absorption, ces interactions se produisent principalement avec des inhibiteurs de la tyrosine-kinase dont l'absorption est incomplète (p. ex. biodisponibilité < 50 %, premier effet de passage ou dépendance à l'égard des transporteurs d'influx ou d'efflux). Les facteurs importants qui peuvent affecter l'absorption des inhibiteurs de la tyrosine-kinase sont un changement dans le pH de l'estomac en raison de l'administration concomitante d'un antagoniste H2, inhibiteur de la pompe à protons [88], ou antiacide, et l'inhibition de l'activité de la glycoprotéine-P et du CYP3A4 intestinale dans les entérocytes [82,87,89–93].

b. Interactions pharmacocinétiques : distribution

La distribution est influencée par les propriétés physico-chimiques d'un médicament. Il est distingué une distribution sanguine et une distribution tissulaire. La répartition dans le secteur vasculaire va dépendre de l'affinité du médicament pour les protéines plasmatiques dont les principales sont l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide. Si deux médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (>90 %) sont combinés, un médicament peut déplacer l'autre de son site de liaison aux protéines, augmentant ainsi la concentration du médicament non lié. Tous les inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans le LMC sont assez fortement liés aux protéines plasmatiques (90 % à > 99 %), ce qui, en théorie, rend ces inhibiteurs sujets à des interactions avec d'autres médicaments fortement liés, comme la warfarine et la phénytoïne. Toutefois, les données probantes sur les interactions médicamenteuses concernant le déplacement des protéines sont faibles. En effet, il est admis que l'augmentation de la fraction libre déplace des molécules qui peuvent diffuser au niveau tissulaire notamment jusqu'aux sites de métabolisation ou d'excrétion. Aussi, il est considéré que ce type d'interaction pourra être compensé par les capacités d'élimination de l'organisme. Cependant, pour des patients présentant une insuffisance rénale et/ou une insuffisance hépatique l'absence de ces phénomènes de compensation augmentent le risque de maintenir des valeurs de concentration plasmatiques élevées. [82, 87, 89–93].

c. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques : métabolisation

La phase 1, principalement oxydative, de la métabolisation par les enzymes du cytochrome P450 (CYPs) est la voie la plus importante de la métabolisation des médicaments in vivo. Bien que certains médicaments soient également métabolisés par les enzymes entérocytaires CYP3A4, le principal organe responsable de la métabolisation des médicaments est le foie. Les enzymes CYP peuvent être inhibées de deux façons : liaison compétitive de deux substrats au même site de liaison de l'enzyme CYP et inhibition non compétitive des enzymes CYP par un inhibiteur coadministré avec un substrat pour les mêmes enzymes CYP, entraînant une augmentation de la surface sérique sous la courbe du substrat CYP. L'interaction pharmacocinétique lors de la co-administration est immédiate puisque l'enzyme responsable de la métabolisation se retrouve en interaction directe avec les médicaments impliqués. A l'arrêt du médicament inhibiteur, l'IP va diminuer linéairement en fonction de l'élimination de celui-ci. Les enzymes de la métabolisation impactées seront uniquement celles pour lesquelles le médicament inhibiteur présente une interaction physique. Pour le mécanisme d'induction, les phénomènes impliqués seront différents, puisque l'induction est

en grandes parties expliquée par des mécanismes de promotion des gènes assurant l'expression des gènes pour différentes enzymes de la métabolisation. Le médicament inducteur est assimilé par l'organisme comme un toxique pour lequel il est nécessaire d'augmenter les capacités d'éliminations à la suite de cette exposition. Ainsi, l'IP va apparaître de manière fonctionnelle que plusieurs jours (7-10 jours) après l'initiation du médicament inducteur. Plusieurs enzymes de la métabolisation seront ainsi synthétisées en plus grand nombre (généralement dans les hépatocytes), sans qu'il n'y ait nécessairement d'interaction directe entre le médicament inducteur et l'enzyme, expliquant que les phénomènes d'induction se réalisent sur un nombre important d'enzymes différentes. A l'arrêt de l'administration du médicament inducteur, les phénomènes de promotion sur les gènes vont s'amenuiser mais l'augmentation des capacités de synthèse vont perdurer avec le temps de durée de « vie » des enzymes ayant été produites de manière plus importante. L'effet net sur l'aire sous la courbe du substrat CYP dépend de la puissance inhibitrice et inductrice du médicament coadministré. Une exposition accrue ou diminuée par une altération de l'activité du CYP peut potentialiser le risque de survenue d'effets indésirables cliniquement pertinents ou l'inefficacité du traitement par les inhibiteurs de protéines kinases [82,87,89-93].

- Imatinib

Une augmentation de la concentration en imatinib est attendue en présence de médicaments inhibant le CYP3A4 (ex : l'itraconazole). De façon inverse, une baisse de la concentration en imatinib résultera de la co-administration de médicaments inducteurs de ce même cytochrome (ex. la carbamazépine) [94]. Une attention particulière est requise pour ces deux types de médicaments. Une co-administration de médicaments métabolisés par ces enzymes doit être mise en œuvre avec précaution (ex. les statines pour le CYP3A4).

Les interactions médicamenteuses décrites avec la phénytoïne, le millepertuis et les antiépileptiques inducteurs d'enzymes montrent une diminution constante de l'exposition à l'imatinib. Si l'imatinib et un puissant inducteur du CYP3A4 doivent être administrés conjointement, la dose d'imatinib devrait être augmentée d'au moins 50%. L'utilisation concomitante d'une dose unique de kétoconazole entraîne une augmentation non significative de l'exposition à une dose unique d'imatinib. De plus, en raison de l'auto-inhibition du CYP3A4 par l'imatinib à l'état stable, la co-administration du ritonavir n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'imatinib. Cependant, des effets toxiques graves ont été observés lorsque l'imatinib était administré en concomitance avec le voriconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4. Compte tenu du profil d'innocuité, il devrait être possible d'administrer

conjointement de l'imatinib et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 sans ajustement posologique. Toutefois, la prudence est de mise et une surveillance régulière des effets toxiques est recommandée. La ciclosporine et l'imatinib peuvent aussi s'influencer mutuellement, mais les changements sont minimes et considérés comme non pertinents sur le plan clinique. En raison de la forte inhibition du CYP3A4 par l'imatinib, l'exposition à la simvastatine augmente de façon marquée. Si l'association est nécessaire, la simvastatine devrait être remplacée par une autre statine faiblement métabolisée par le CYP3A, comme la rosuvastatine. L'inhibition du CYP3A4 par l'imatinib pourrait entraîner une forte exposition à la nifédipine et donc la formation de calculs de la vésicule biliaire ; toutefois, les données ne sont pas convaincantes. Par une faible inhibition du CYP2D6, l'imatinib peut augmenter la C_{max} et la surface sous la courbe du métoprolol respectivement de 8 et 23 %, mais ce résultat ne comporte aucune conséquence clinique.

- Nilotinib

Par une faible inhibition du CYP3A4, le nilotinib peut augmenter la C_{max} du midazolam de 20% et l'aire sous la courbe de 30%. Le nilotinib n'a pas eu d'effet significatif sur la warfarine ou l'exposition à l'imatinib, et peut donc être utilisé en concomitance.

- Dasatinib

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ont un effet profond sur l'exposition au dasatinib. L'effet des inhibiteurs modérés du CYP3A4 sur l'exposition au dasatinib pourrait également être cliniquement pertinent, mais ces données ne sont pas disponibles. L'inhibition (en fonction du temps) du CYP3A4 par le dasatinib entraîne une augmentation de 37% de la C_{max} de la simvastatine et une augmentation de 20% de l'aire sous la courbe. Cependant, comme le dasatinib est un inhibiteur du CYP3A4 dépendant du temps et que la dose ne s'est pas maintenue, ces résultats pourraient sous-estimer l'inhibition du CYP3A4 et son efficacité pour la simvastatine. Il faut donc éviter d'associer le dasatinib et les substrats du CYP3A4 à fenêtre thérapeutique étroite (par. ex., Passer de la simvastatine à la pravastatine), ou l'aborder avec prudence.

- Bosutinib

Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques de l'iso-enzyme CYP3A4, tels respectivement le kétoconazole et la rifampicine, sont en prendre en compte lors d'une co-administration avec le bosutinib.

- Ponatinib

Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains, la co-administration d'une dose orale unique de 15 mg de ponatinib en présence de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné une augmentation modeste de l'exposition systémique au ponatinib, avec des valeurs d'ASC et de Cmax du ponatinib supérieures de 78% et 47%, respectivement, à celles observées lorsque le ponatinib était administré seul. La prudence est de mise et une réduction de la dose initiale doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante du ponatinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A tels que les antibiotiques macrolides (clarithromycine, télithromycine), les inhibiteurs de protéase (indinavir, ritonavir, télaprévir), les azolés (itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (néfazodone), les antagonistes de la vasopressine (conivaptan) et le jus de pamplemousse. L'administration simultanée de ponatinib et d'inducteurs puissants du CYP3A a réduit de façon significative l'ASC et la Cmax [95]. Dans certains cas, ce qui a conduit à recommander d'éviter ces co-médications, sauf en cas de nécessité absolue. Chez des volontaires sains, la co-administration de ponatinib après l'administration de doses multiples de lansoprazole a entraîné une diminution minime de l'ASC et de la Cmax du ponatinib.

d. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques : excrétion

Les interactions médicamenteuses liées à l'excrétion se produisent généralement en raison d'une insuffisance rénale, causée par le médicament mère ou lors de l'utilisation concomitante d'une autre co-médication néphrotoxique. La plupart des IPK sont éliminés par métabolisme hépatique puis excrétés dans les matières fécales sous forme de métabolites ou inchangés, avec une contribution mineure de la clairance rénale. Les IPK étant en grande partie éliminés par le métabolisme hépatique, les interactions médicamenteuses qui se produisent lors de modifications de l'élimination rénale semblent être d'une importance mineure. Cependant, les transporteurs de médicaments (p. Ex. La glycoprotéine P, les peptides de transport des anions organiques, le transporteur de cations organiques) et des protéines de résistance au cancer du sein, que l'on retrouve également dans les reins, sont importants pour l'élimination des IPK. En outre, l'interaction médicamenteuse entre l'imatinib et le méthotrexate pourrait avoir une incidence sur le transport et l'élimination du méthotrexate. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer pleinement l'effet positif des modifications de l'expression des transporteurs rénaux de médicaments sur la pharmacocinétique des inhibiteurs de la tyrosine-kinase [82,87,89–93].

e. Interactions pharmacodynamiques

Certains rapports de cas décrivent les interactions pharmacodynamiques entre les IPK et d'autres médicaments. Par exemple, l'imatinib peut augmenter la toxicité du méthotrexate en provoquant une rétention hydrique, et également antagoniser le traitement par la lévothyroxine en interférant avec les hormones thyroïdiennes au niveau de l'hypophyse [82,87,89–93].

f. Prolongation de l'intervalle QTc

De nombreux médicaments anticancéreux (notamment les anthracyclines) peuvent allonger l'intervalle QTc. Cet allongement est aussi fréquemment rapporté avec l'utilisation IPK, qui est probablement causée par l'interaction avec les canaux potassiques hERG. Cette interaction entraîne un changement de flux électrique et une conduction d'impulsion retardée, et donc un allongement de l'intervalle QTc. Le potentiel d'un IPK de prolonger l'intervalle QTc est généralement liée à sa structure chimique et à sa concentration plasmatique. L'allongement de l'intervalle QTc pourrait être encore augmenté par l'inhibition du CYP3A4 par un autre médicament, ou par l'utilisation simultanée d'un autre médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc (par exemple, le sotalol) aux côtés d'un IPK. L'Index Arizona CERT répertorie les IPK (par exemple, le nilotinib, et le dasatinib), ainsi que d'autres médicaments susceptibles d'affecter l'intervalle QTc. Bien que rare, l'allongement de l'intervalle QTc et le développement ultérieur de Torsades de pointes constituent un effet secondaire grave, menaçant le pronostic vital, du traitement par inhibiteurs de protéines kinase. Les oncologues médicaux devraient être mieux informés du risque de co-administration de médicaments prolongeant l'intervalle QTc chez les patients recevant des inhibiteurs de protéines kinase. Une attention particulière doit être accordée à l'allongement de l'intervalle QTc par les antagonistes du 5HT₃, les antibiotiques, les antifongiques et des médicaments en vente libre (par exemple, la dompéridone), car ces médicaments sont fréquemment utilisés par les patients atteints d'un cancer en association avec des inhibiteurs de protéines kinase. En cas d'absolue nécessité, les IPK prolongeant l'intervalle QTc et les médicaments allongeant l'intervalle QTc ainsi que les inhibiteurs du CYP3A4 doivent être évités. Si nécessaire, un ECG doit être obtenu 24 à 48 heures avant et 1 semaine après le début du traitement concomitant [82,87,89–93].

PARTIE II - Evaluation des médicaments en vie réelle : Exemples de bases de données

I. Importance des études en vie réelle

L'évaluation de la sécurité d'un médicament est essentielle avant la mise sur le marché. Cependant, les essais cliniques sont nécessairement construits sur un objectif principal d'efficacité (survie, qualité de vie...), des objectifs secondaires d'efficacité et rarement de profil de sécurité, ou bien essentiellement à visée de recueil prospectif. Les anciens médicaments anticancéreux systémiques présentent un profil de sécurité bien connu des patients, contrairement aux médicaments "innovants". En mars 2018, un communiqué de presse français fait état de la demande d'associations de patients souffrant d'hémopathies malignes d'obtenir un accès précoce aux médicaments innovants. Cette demande s'inscrit dans un contexte général suggérant qu'un accès rapide aux médicaments innovants est nécessairement utile aux patients atteints de cancer [96]. Depuis 2010, le délai de développement conventionnel est passé de 10-15 ans à environ 6 ans, voir moins ; ce qui aboutit à une connaissance limitée de ces nouveaux médicaments. Il est nécessaire de décrire les modes d'utilisation après la mise sur le marché et d'évaluer les bénéfices et les risques des traitements anticancéreux dans la vraie vie durant la phase active d'un cancer mais également durant la survie après cancer. De façon plus spécifique, il s'agit de disposer de données permettant d'évaluer si les médicaments sont utilisés dans des conditions assurant un bénéfice optimal avec un risque minimal et de quantifier les risques et les bénéfices associés aux médicaments quand ils sont prescrits et utilisés pour et par la population.

Dans la population générale, l'évaluation de la sécurité des médicaments se fait selon deux approches fondamentales et complémentaires : la pharmacovigilance (PV) et la pharmaco-épidémiologie(PE). L'approche pharmacovigilance permet l'évaluation de la sécurité des médicaments par l'analyse et la validation des cas d'événements indésirables notifiés par les professionnels de santé et les patients. Cette évaluation permet d'identifier des signaux précoces de nouveaux effets indésirables médicamenteux, de générer des hypothèses quant à la responsabilité du médicament dans la survenue des événements indésirables et peut parfois suffire pour la prise de certaines décisions par les autorités sanitaires. Dans certaines situations, l'analyse des cas notifiés doit être poursuivie ou complétée pour confirmer et/ou quantifier les risques associés aux médicaments, mieux comprendre l'utilisation des médicaments dans la population, c'est le rôle des études pharmaco-épidémiologiques.

II. Les sources de données en vie réelle

La FDA définit les données en vie réelle comme : « des données concernant l'usage, ou le potentiel bénéfice ou risque d'un médicament dérivées de sources autre que les essais cliniques traditionnels » [97]. Les données en vie réelle peuvent également concerner l'état de santé des patients et les prestations de soins de santé. Les sources de données en vie réelle sont multiples. On retrouve les registres, les bases de données médico-administratives, les cohortes et les données issues des dossiers médicaux électroniques. Il est nécessaire de comprendre les limites des données en vie réelles afin de maximiser leur potentiel et de mieux définir leur rôle.

1. Exemple de base médico-administrative française

Les données médico-administratives permettent de reconstituer de façon longitudinale et complète le parcours de soin d'un patient. Elles permettent souvent de disposer d'un échantillon de grande taille représentative de la population cible. Ces bases contiennent de nombreuses informations concernant le diagnostic, les procédures, les médicaments ainsi que les dates et le coût des soins. Ainsi, en plus de surveiller les différents types de dépenses médicales, ces bases de données peuvent également être utilisées pour mener des études épidémiologiques sur l'état de santé des populations, leur utilisation des soins de santé et les dépenses de santé, évaluer les pratiques médicales ou les expérimentations du système de santé. Elles peuvent également être utilisées pour des comparaisons internationales[98–101].

a. Le système de santé en France

Le système de santé français repose sur la couverture universelle de la santé par la sécurité sociale [102]. Ce système de santé couvre la majorité des frais médicaux au niveau des établissements publics et privés. Les remboursements de soins se font à travers un numéro de sécurité sociale unique pour chaque individu. Les frais liés aux séjours hospitaliers en France, sont remboursés par la sécurité sociale selon la tarification à l'activité en se basant sur les groupes homogènes maladies (GHM) et en prenant en compte la durée de séjour, les actes médico-chirurgicaux pratiqués et le passage le cas échéant dans des unités de soins particulières. Les médicaments et les dispositifs médicaux coûteux sont facturés et remboursés en dehors du forfait hospitalier (ou en « sus du GHM »).

Le système de sécurité sociale, créé en France en 1945, est aujourd'hui composé de plusieurs régimes construits autour de différents secteurs professionnels [103,104]. Le régime général couvre les salariés du secteur privé et leurs personnes à charge (soit environ 76% de la

population vivant en France), ainsi que les personnes couvertes par les *sections locales mutualistes* (SLM), essentiellement les fonctionnaires, les employés des collectivités territoriales et des hôpitaux publics et les étudiants, soit environ 11 % de la population. Le régime social des *indépendants* (RSI) couvre les artisans, les commerçants, les professions libérales et leurs personnes à charge et représente 6% de la population. Ce régime est désormais intégré au régime général depuis 2020. La *mutualité sociale agricole* (MSA) couvre les agriculteurs et les travailleurs agricoles et leurs personnes à charge (5% de la population). Douze autres régimes couvrent le reste de la population. Les retraités, les chômeurs et les bénéficiaires minimaux de l'aide sociale sont couverts par le régime correspondant à leur ancienne profession. Ce système couvre ainsi 98.8% de la population française. Les données individuelles des bénéficiaires sont transmises par chaque régime et stockées au niveau national de façon anonyme au sein du datamart de consommation inter régimes (DCIR).

b. Mise en place du Système National des Données de Santé (SNDS)

Le SNDS correspond à l'évolution du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) créé en 1999 par la loi de financement de la sécurité sociale (article L. 161-28-1), mis en œuvre depuis 2003 et géré par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Il a été créé suite à la loi de modernisation du système de santé de janvier 2016 qui prévoit également les conditions de son utilisation et la révision du circuit d'accès aux données (modalités d'accès aux données facilitées et ouverture des droits d'accès à des nouveaux organismes) [105–107].

Le SNIIRAM a initialement été créé afin : (i) de suivre et analyser les dépenses de santé (ii) contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, (iii) améliorer la qualité des soins, (iv) transmettre aux prestataires de soin les informations pertinentes relatives à leur activité, à leurs recettes, et s'il y a lieu, à leurs prescriptions.

Les objectifs du SNDS sont similaires à ceux du SNIIRAM et consistent à produire des informations sur la santé, les soins de santé et la gestion médicale et sociale. Plus précisément, le SNDS doit contribuer à la définition et à l'évaluation des politiques, pratiques et parcours de soins de santé ainsi qu'à l'état de santé et à la protection sociale des bénéficiaires, ainsi qu'à déterminer plus précisément la nature des dépenses de santé et à informer les différents professionnels de santé de leurs activités. Ce système devra également jouer un rôle de plus en plus important dans l'observation de l'état de santé de la population et des changements dans ce statut, le suivi, la surveillance et la sécurité sanitaire, mais aussi dans les domaines de

la recherche en santé, de l'évaluation et de l'innovation et de la gestion médicale et sociale. Les études produites doivent être d'intérêt public. Deux objectifs spécifiques sont explicitement interdits : la promotion des produits de santé auprès des praticiens et des établissements de santé et l'exclusion de la couverture d'assurance ou la modification des primes d'assurance maladie.

c. Description de la base de données du SNDS

Le SNDS est un système qui a pour objectif de regrouper les données du système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui sont le datamart de consommation inter-régimes (DCIR) et les données des établissements de santé (PMSI) avec d'autres bases de données jusqu'alors indépendantes :

- La base du CépiDC (registre national des décès) de l'Inserm qui permet d'avoir accès aux causes de décès (déjà effectif pour les données de 2013 à 2015) ;
- Le système d'information commun des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) de la caisse nationale de solidarité de l'autonomie fournira des données sur les personnes en situation de handicap (non effectif à ce jour) ;
- Les données issues des organismes complémentaires de l'Assurance maladie (non effectif).

Un identifiant unique permet de relier toutes ces sources d'informations [108].

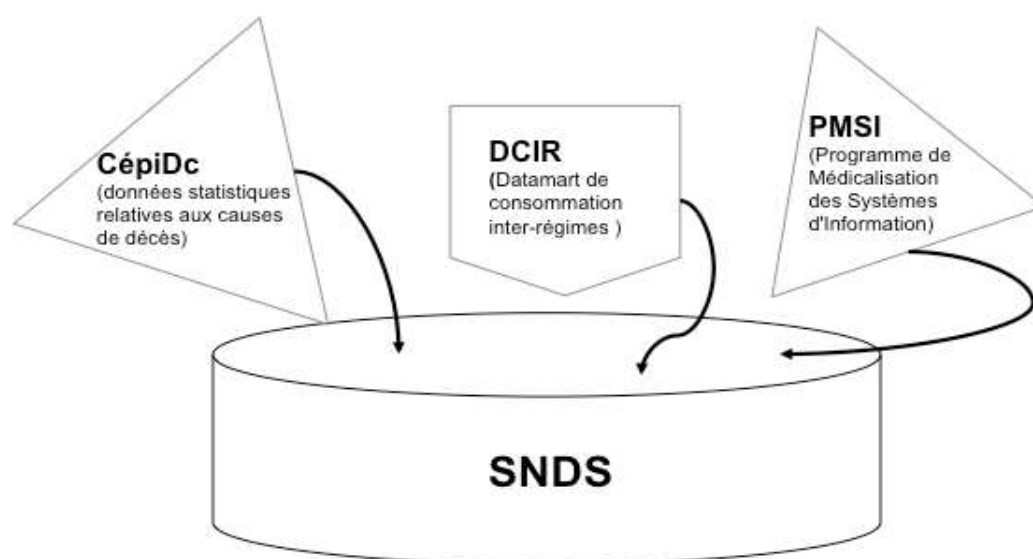


Figure 12 : Les principales sources de données du SNDS

- *Datamart de consommation inter-régimes (DCIR)*

Le DCIR comprend les données individuelles anonymisées de l'ensemble des remboursements de soins de santé de ville et des établissements privés, effectués par l'assurance maladie. L'information vient des caisses primaires d'assurance maladie et l'alimentation des données se fait par flux correspondant aux dates de remboursement des soins. Ces dernières peuvent être différentes des dates de soins. Cette base contient des données sociodémographiques et médicales sur les bénéficiaires et des informations sur les professionnels de santé :

9 Les données sociodémographiques : date de naissance, sexe, lieu de résidence (région, département) et la présence le cas échéant de la CMUc (couverture médicale universelle complémentaire).

9 Les données sur les comorbidités : sous la forme d'ALD (affection de longue durée). La présence d'ALD peut donner lieu à un remboursement à 100% des soins liés à cette pathologie. Les pathologies à l'origine de la demande d'exonération sont codées selon la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM10).

9 Les données sur les médicaments : les médicaments remboursés en ville avec le nombre de boîtes, la dose et le conditionnement. Les médicaments en sus du GHM remboursés au niveau des établissements privés ou publics et les médicaments rétrocédés.

9 Les données sur les dispositifs médicaux : délivrés en ville et en sus du GHM dans les établissements privés ou publics.

9 Les données sur les actes médicaux : les actes techniques réalisés en ville ou réalisés dans les établissements publics (actes en consultations externes) avec la date de réalisation de l'acte.

9 Les données sur les tests biologiques : nature des tests biologiques effectués en ville.

9 Les données sur les prescripteurs : date de la consultation médicale, la spécialité du prescripteur et mode d'exercice (public, privé).

- *Les données issues des établissements de santé (PMSI)*

Le PMSI recense des données concernant l'ensemble des séjours hospitaliers dans les établissements de santé publics et privés en France. Il existe plusieurs champs : MCO (courts séjours dans une unité de médecine, chirurgie ou obstétrique), SSR (moyens séjours dans une unité de soins de suite ou de réadaptation), HAD (hospitalisation à domicile), PSY

(psychiatrie). Les tables annuelles sont mises à disposition par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH), en général en juin de l'année N+1. Les données sont disponibles à partir de 2005 (MCO) avec un historique de 19 ans plus l'année en cours. La fiabilité des données issues du PMSI est croissante à partir de 2007 puisque le chainage du SNDS avec le PMSI ne devient véritablement exhaustif qu'après cette période avec la mise en place effective de la tarification à l'activité (T2A).

- PMSI-MCO (Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie)

Dans les tables du PMSI-MCO se trouvent les actes, les séjours avec notamment le diagnostic principal (DP), le diagnostic relié (DR), les diagnostics associés (DAS), le GHM (groupe homogène de malades), le GHS (groupe homogène de séjours), ainsi que des informations relatives à l'établissement dans lequel a été effectué le séjour (identification FINESS) et les dates d'hospitalisations. Le diagnostic principal est défini dans le PMSI avant 2009 comme étant le diagnostic qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant au cours de l'hospitalisation. Après 2009, il est défini comme étant le motif principal d'hospitalisation. Le diagnostic relié est une maladie de longue durée ou un état permanent présent au moment du séjour. Le diagnostic associé peut quant à lui indiquer un antécédent ou constituer un diagnostic d'un événement incident découvert lors d'une hospitalisation pour une autre cause.

- PMSI-SSR (Soins de suite et réadaptation)

Le PMSI-SSR recense les séjours de durée « moyenne » en établissement public ou privé avec une hospitalisation complète ou partielle. Des séances effectuées de façon discontinue sont également enregistrées. L'activité effectuée concerne les maladies à évolution prolongée, la convalescence, le repos et le régime, la rééducation et la réadaptation et les cures médicales.

- PMSI-HAD (hospitalisation à domicile)

Le PMSI-HAD recense les séjours effectués au sein d'un établissement de santé d'hospitalisation à domicile (ESHAD).

- RIM-PSY (psychiatrie)

La RIM-Psy ou recueil d'informations médicalisé pour la psychiatrie permet de décrire l'activité réalisée au bénéfice de malades par les établissements de santé dans le domaine de la psychiatrie, soit en hospitalisation complète ou partielle soit en ambulatoire.

- *Les causes médicales de décès (CépiDC)*

Avant 2017, seule la date de décès était renseignée dans le SNDS. Actuellement, les causes de décès provenant du registre national des décès (CépiDC), sont également chainées aux données du SNDS. Ces données regroupent les circonstances et la cause initiale de décès. Actuellement 3 années sont présentes dans le SNDS pour les décès survenus de 2013 à 2015.

- *Codage des variables*

Dans le DCIR, Les tables sont organisées autour de la prestation. Les tables du PMSI sont quant à elles organisées autour du séjour. Les informations contenues dans ces tables sont renseignées suivant les systèmes de codage suivants :

- ∞ Diagnostics médicaux, ALD et causes médicales de décès, codés selon la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10ème version)
- ∞ Pharmacie de ville, codée selon l'ATC (Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique)
- ∞ Médicaments en sus du GHS et rétrocedés, codés en UCD (Unité Commune de Dispensation)
- ∞ Biologie de ville, codé selon la NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale)
- ∞ Actes médicaux, codés selon la CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux)
- ∞ Dispositifs médicaux, codés en LPP (Liste des Produits et Prestations)

- *Le référentiel des bénéficiaires*

Le référentiel des bénéficiaires contient des informations concernant les personnes ayant été remboursées d'au moins un soin. Il contient l'identifiant unique ou NIR (Numéro d'inscription au Répertoire des personnes physique), la date de décès, le sexe et la date de naissance. Il est alimenté par tous les régimes d'assurance maladie obligatoire et est mis à jour continuellement. Ce référentiel est donc dynamique ce qui présente un réel challenge pour la construction d'une cohorte à partir des bases de données du SNDS.

d. Etudes longitudinales à partir du SNDS

- *Forces du SNDS*

Le SNDS fournit des données étendues sur une population de plus de 65 millions d'habitants. De ce fait, il constitue la plus grande base de données reliée à la Santé d'Europe et une des 5 plus grandes bases de données reliée à la Santé dans le monde [12,108,109]. Cette base de données couvre la quasi-totalité de la population française indépendamment de leur âge, leur sexe et leur statut socioéconomique. Toutes les données sont individuelles, prospectivement recueillies, anonymisées et chainables à d'autres sources de données. Le SNDS représente un outil puissant en pharmaco-épidémiologie en raison de sa couverture étendue, de la description et de la quantification précise de l'exposition aux médicaments et des données individuelles sur les patients [110–113]. De grandes cohortes peuvent être construites et le grand nombre de patients enregistrés permet d'augmenter la puissance statistique des analyses. En outre, l'exhaustivité des données pourrait minimiser les biais de sélection liés à la constitution des cohortes et les biais d'attrition liés au suivi à long terme. Les biais de sélection sont une question importante, les résultats n'étant pas toujours transposables à la population cible. C'est une source de données utile pour estimer l'incidence et la prévalence des maladies rares et permettre un suivi approprié à long terme des patients souffrant de ces maladies [111,114].

- Identification des cas incidents de cancer

L'identification précise et exhaustive des cas incidents de cancer a été étudiée en oncologie afin d'estimer l'incidence du cancer même dans les régions où il n'existe pas de registre du cancer. Dans ce contexte, des études de validation ont été réalisées en utilisant des registres de cancer ou des dossiers médicaux comme référence. La performance des algorithmes de détection varie entre 30% et 94% pour la sensibilité et entre 20% et 90% pour la valeur prédictive positive selon le type de cancer, le type de sources utilisées et le type de codes utilisés pour détecter les cas [115–122]. L'hétérogénéité des performances de détection peut s'expliquer par l'hétérogénéité des parcours de soins en cancérologie et remet en cause la pertinence de l'utilisation des données PMSI pour sélectionner les nouveaux cas dans certains sous-types de cancers [115,122,123]. De plus, l'utilisation de la CIM-10 pour classer les cancers par sous-types manque souvent de précision et est parfois ambiguë en raison de la multiplicité des codes. Enfin, les erreurs de codage pourraient être une autre raison de mauvaise classification. Par conséquent, les sources de détection sont d'une importance primordiale. L'utilisation des données ALD seules pour identifier les patients atteints de

cancer dans les bases de données de réclamations a donné des résultats médiocres avec une sensibilité inférieure à 50% pour de nombreux cancers [118]. Malgré ces limites, le SNDS reste une source d'intérêt en oncopharmaco-épidémiologie pour de nombreux types de cancer notamment en ce qui concerne la quantification précise de l'exposition aux médicaments. En effet, l'exhaustivité des données n'est pas nécessaire en pharmaco-épidémiologie mais seulement un échantillon représentatif des patients nécessitant un traitement médicamenteux.

- Exposition aux médicaments

Le SNDS est un outil puissant pour décrire et quantifier l'exposition aux médicaments chez les patient [12,124]. Tout d'abord, il contient les demandes de remboursement des médicaments délivrés par les pharmacies communautaires. Chaque conditionnement de médicaments est identifié par un code CIP (club inter pharmaceutique) unique qui fournit pour chaque médicament, son code ATC, le nombre d'unités et la dose. Pour chaque médicament, la date de prescription, la date de délivrance et les informations sur les prescripteurs sont disponibles. Ainsi, le SNDS permet d'estimer un grand nombre des indicateurs d'exposition aux médicaments tels que la durée du traitement, l'interruption et le nombre de cycles de traitement, le nombre de doses quotidiennes définies (DDD) ou le ratio de possession de médicaments (MPR). La DDD est la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez l'adulte. C'est une unité de mesure et ne reflète pas nécessairement la dose quotidienne recommandée ou prescrite. Une seule DDD est attribuée par code ATC et par voie d'administration [125]. Le MPR est l'indicateur d'observance le plus connu et le plus utilisé, il est défini comme le rapport entre le nombre de jours de traitement délivrés et le nombre de jours pendant lesquels le patient devrait être en possession de ce médicament [126]. Le SNDS fournit donc des informations précises pour modéliser l'exposition aux médicaments en minimisant les biais d'information (biais de rappel, biais de non-réponse ou biais de déclaration).

- *Limites du SNDS*

Le SNDS est constitué du croisement de bases de données médico-administratives dont le seul objectif est d'assurer la gestion des remboursements de soins dans le cadre de la sécurité sociale nationale, leur utilisation dans un but de recherche constitue un réel challenge. Le SNDS présente certaines limites inhérentes à la plupart des bases de données médico-administratives qui découlent de leur nature administrative entraînant des difficultés techniques dans la gestion et des lacunes dans la disponibilité des données. Une limite

majeure c'est le manque de données cliniques détaillées et le manque d'information sur les résultats des actes à visée diagnostique (examens biologiques, imagerie, etc...). Une approche complexe afin de pallier ce problème serait de chaîner les données du SNDS avec d'autres sources de données provenant des dossiers médicaux. Ces bases de données manquent aussi d'informations sur certaines variables de confusion comme le mode de vie (dont activité physique, régime alimentaire, tabac, alcool), et les antécédents familiaux. Certaines de ces informations peuvent être approchées par les ALD, les codes de diagnostics hospitaliers et les actes médicaux utilisés comme proxy. Une autre limite est liée à l'information concernant les traitements médicamenteux administrés à l'hôpital. La disponibilité des données dans le SNDS n'est pas continue et les lacunes dans la disponibilité doivent être prises en compte lors de la conception d'une étude pharmaco-épidémiologique afin de minimiser les biais. Les médicaments délivrés en vente libre ou pendant les séjours hospitaliers ne sont pas disponibles dans le SNDS, ce qui peut entraîner un biais de classification. En effet, au cours d'un séjour hospitalier, seules les données concernant le remboursement des médicaments coûteux en sus du GHS sont renseignés. Cependant, les médicaments innovants et coûteux (établis par décret), les médicaments dispensés par l'hôpital aux patients ambulatoires (appelés : "rétrocession") et les médicaments non approuvés sur la base du programme d'autorisation temporaire d'utilisation sont disponibles. En ce qui concerne les médicaments remboursés en ville ou à l'hôpital, la dose prescrite n'est pas disponible. Seuls le nombre d'unités délivrées et leur dosage sont renseignés. Comme décrit précédemment par Palmaro et al, d'autres facteurs d'écart potentiel dans la disponibilité de l'exposition aux médicaments devraient également être vérifiés pour minimiser les biais [124].

Les données collectées régulièrement dans le SNDS, couvrant plus de 65 millions d'habitants, représentent une source potentiellement précieuse pour l'étude des interactions médicamenteuses potentielles (IMP). Ces données permettent d'évaluer l'observance et les facteurs associés aux médicaments anticancéreux administrés par voie orale, ce qui revêt une grande importance compte tenu de la diffusion croissante de cette voie d'administration pour le traitement de certains cancers. En utilisant les données de la base nationale de remboursement du système de santé, nous avons également la possibilité de construire une étude de cohorte rétrospective de tous les patients nouvellement diagnostiqués avec une LMC en France et traités par un IPK. Comme toutes les dispenses de médicaments en ambulatoire sont disponibles, les traitements des maladies en soins ambulatoires telles que la LMC

apparaissent dans le SNDS, et tous les IPK de la LMC commercialisés sont complètement identifiables.

2. Les bases de données de pharmacovigilance

Il n'existe aucune conception d'essai clinique ou autre méthode d'évaluation capable d'éliminer le risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux (EIM) graves après la commercialisation. Par conséquent, les études de pharmacovigilance sont essentielles pour identifier et mesurer les EIM afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent [127].

- La base française de pharmacovigilance : BNPV

En France, le système national de pharmacovigilance repose sur un réseau de 31 centres régionaux. Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont coordonnés par l'ANSM, qui est l'une de leurs tutelles. L'autre est représentée par les Agences régionales de santé (ARS). Les CRPV sont tous implantés dans des établissements publics de santé (centre hospitalo-universitaire ou CHU) et dirigés par un médecin pharmacologue. Les CRPV sont à la disposition des professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou autres, hospitaliers ou libéraux, mais aussi des particuliers d'un territoire donné. Pour déclarer un événement indésirable médicamenteux à un centre de pharmacovigilance quel qu'il soit, il existe plusieurs moyens : courrier, compte rendu d'hospitalisation, appel téléphonique, e-mail, fax ou télé-déclaration sur le site Internet du CRPV concerné. Depuis mars 2017, il existe également un Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [128]. Dépendant du ministère chargé de la santé, il est ouvert à l'ensemble de la population (particuliers, associations, ensemble des professionnels de santé). Il transmet tout signalement en lien avec un médicament au centre régional de pharmacovigilance approprié. Pour être pris en compte au mieux, un signalement doit comporter une source identifiable (le notificateur), un patient identifiable (au minimum son âge et ses initiales) pour éviter la création de doublon, le nom du produit suspecté et la nature de l'effet indésirable [129].

Si le rôle d'un médicament dans l'événement indésirable déclaré est retenu, les données anonymisées sont enregistrées (codage) dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Créée en 1985, et alimentée par l'ensemble des CRPV, elle rassemble aujourd'hui près de 765 000 effets indésirables médicamenteux, au rythme de 45 000 et 50 000 nouveaux cas chaque année [130] , [131]. En bref, elle comprend toutes les notifications spontanées enregistrées depuis 1984 en France. Selon la loi française, chaque praticien de santé doit déclarer les événements indésirables "graves" décrits dans le Résumé

des caractéristiques des produits (RCP) et ailleurs ; ou "inattendus", c'est-à-dire les événements graves et non graves qui ne sont pas mentionnés dans le RCP (non étiquetés) à son centre régional de pharmacovigilance. Les effets indésirables "graves" sont définis comme tout événement médical fâcheux qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'un séjour hospitalier existant, entraîne un handicap ou une incapacité persistante ou significative, met la vie en danger, provoque des cancers, des anomalies congénitales ou des malformations congénitales, ainsi que tout événement médical qui serait considéré comme grave s'il n'avait pas répondu à un traitement aigu [132]. Les événements indésirables déclarés sont ensuite évalués dans le centre régional de pharmacovigilance par un collège de spécialistes, pharmacologues et cliniciens. Par consensus, le collège valide finalement le cas comme un EIM, le classe comme "grave" ou "non grave" et calcule un score d'évaluation de la causalité. L'évaluation de la causalité (imputation) est réalisée selon la méthode française utilisée par tous les Centres Régionaux de PharmacoVigilance [127], [133]. Tous les effets indésirables suspectés sont enregistrés dans la BNPV. Pour chaque déclaration, les informations concernant le patient (âge, sexe, antécédents médicaux), l'exposition au médicament (médicament suspecté et autres médicaments associés non suspectés), et les caractéristiques de l'EIM ('grave ou non grave', 'attendu' ou 'inattendu', score de causalité) sont enregistrées dans La BNPV. Un résumé détaillé de la description clinique est ajouté à la fin de chaque rapport de pharmacovigilance. Les EIMs sont codés selon la terminologie MedDRA [134].

- La base mondiale de pharmacovigilance : Vigibase

Ces données nationales sont ensuite transmises à d'autres bases de pharmacovigilance tels la base de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (European medicines agency ou EMA) [127] ou la base mondiale de PharmacoVigilance de l'Organisation mondiale de la santé (VigiBase®). Cette dernière est gérée par le centre collaborateur OMS pour la PharmacoVigilance, situé à Uppsala en Suède, UMC (Uppsala Monitoring Centre) [135]. Créée en 1978, elle répertorie l'ensemble des déclarations d'effets indésirables médicamenteux en provenance des systèmes nationaux de pharmacovigilance de 130 pays. Selon la définition commune à l'OMS et à l'Union Européenne, on entend par effet indésirable une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

Les déclarations émanent de tous les professionnels de santé, des firmes pharmaceutiques ou des patients. Chaque notification contient des données anonymisées sur le patient, l'effet indésirable et le(s) médicament(s) utilisé(s) lors de l'effet. Les données disponibles concernant le patient sont son genre et son âge au moment de l'effet. Pour chaque effet indésirable rapporté, sont enregistrés : le type d'effet indésirable, le terme MedDRA correspondant (Medical Dictionary for Regulatory Activities) [134] (voir <http://www.meddrasso.com>), la date de survenue de l'effet, sa date d'enregistrement, le pays déclarant, les critères de "gravité" (hospitalisation, handicap, décès), le mode de déclaration (déclaration spontanée, données issues d'essais cliniques...), le déclarant (médecin, pharmacien, dentiste, infirmière...), l'imputabilité (en fonction des critères du WHO-UMC causality assessment), la notion de disparition de l'effet indésirable lors de l'arrêt du médicament ("dechallenge"), la notion de réapparition de l'effet indésirable lors d'une réexposition au même médicament ("rechallenge"). Pour le ou les médicaments enregistrés, le nom est renseigné en dénomination commune internationale (DCI). On enregistre aussi la date de prescription et la date d'arrêt, la posologie journalière, la voie d'administration et l'imputabilité (en fonction des critères OMS, caractère "suspect" du médicament).

A ce jour, Vigibase® contient plus de 20 millions de rapports d'effets indésirables des médicaments. Ces cas sont enregistrés sous un format standardisé « ICSR » (pour individual case safety report) dans lesquels sont codés les informations concernant le patient (âge, sexe, antécédents), l'origine de la notification (pays, qualité du notificateur), le ou les médicaments concernés, et le ou les effets indésirables observés.

L'accès à Vigibase est réservé aux structures ou équipes ayant une activité de pharmacovigilance, via une connexion sécurisée à un outil d'interrogation en ligne (Vigilyze®) [136] qui permet une interrogation selon les caractéristiques du patient, du notificateur, du médicament et des effets.

PARTIE III - Travaux réalisés

PREMIERE PARTIE : Epidémiologie de la LMC en France à partir d'une cohorte de patients incidents

1. Rationnel et contexte

L'introduction des inhibiteurs de protéine kinase (IPK) a considérablement amélioré le pronostic de la leucémie myéloïde chronique. Ces médicaments sont prescrits pour des périodes prolongées, souvent chez les patients présentant des comorbidités. Il n'existe néanmoins que peu de données descriptives qui caractérisent cette population LMC en France.

Lorsque des études pharmaco-épidémiologiques sont menées dans des bases de données de remboursement, la population étudiée et les critères de jugements doivent être identifiés et sélectionnés avec précision pour éviter toute estimation erronée de l'effet et des tests insuffisamment puissants ou biaisés. Dans la base de données nationale française d'assurance maladie (SNDS), les diagnostics de sortie d'hôpital, de consultation externe ou d'ALD, les traitements ou le parcours de soins peuvent être utilisés à cette fin, mais uniquement s'ils sont spécifiquement liés à la maladie étudiée. Dans le cas de la LMC, le point de départ de sélection des patients est le remboursement d'un IPK de la LMC intervenant dans la période de l'étude associé ou non aux codes de diagnostics de LMC ; en excluant les patients ayant des éléments suggérant la présence d'une autre indication des IPK.

Les données mises à disposition identifiées dans le SNDS concernaient les patients ayant eu au moins un remboursement d'un IPK indiqué dans la LMC (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) sur la période 01/01/2010-01/01/2016. Nous avons alors procédé à une sélection des cas incidents de LMC en appliquant des critères d'inclusion et d'exclusion à partir d'une réflexion multidisciplinaire incluant des médecins onco-hématologues, des pharmacologues cliniciens, des épidémiologistes et des spécialistes des bases de données médico-administratives du SNDS.

Un travail pilote sur des données du SNDS à l'échelon régional avait permis avant de requêter le SNDS national; de vérifier la pertinence de ces critères, notamment en confrontant le nombre et les caractéristiques démographiques des patients ayant une caractérisation de la LMC [110]. Tous les patients adultes ayant rempli ces critères d'inclusion dans la période d'étude et n'ayant aucun des critères d'exclusion mentionnés, ont été considérés comme ayant une LMC potentielle. Ils étaient ensuite confirmés comme ayant une LMC nouvellement diagnostiquée (LMC incidente).

L'objectif de cette première étude était donc de définir un algorithme d'identification des patients LMC incidents dans le SNDS et de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la population LMC incidente en France.

2. Article



Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France

OPEN ACCESS

Edited by:

Claudia Vener,
University of Milan, Italy

Reviewed by:

Ciprian Tomulesa,
Iuliu Haiegeanu University of Medicine
and Pharmacy, Romania
Giovanni Martinelli,
University of Bologna, Italy
Gabriele Gugliotta,
University of Bologna, Italy

*Correspondence:

Maryse Lapeyre-Mestre
maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

[†]These authors have contributed
equally to this work and
share last authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Hematologic Malignancies,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 03 March 2021

Accepted: 13 September 2021

Published: 30 September 2021

Citation:

Pajiep M, Conte C, Huguet F,
Gauthier M, Despas F and
Lapeyre-Mestre M (2021) Patterns of
Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in
Newly Treated Patients With Chronic
Myeloid Leukemia: An Exhaustive
Population-Based Study in France.
Front. Oncol. 11:675609.
doi: 10.3389/fonc.2021.675609

Marie Pajiep^{1,2}, Cécile Conte¹, Françoise Huguet³, Martin Gauthier³, Fabien Despas^{1,2†}
and Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2*†}

¹ Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France, ² Equipe
PEPSS (Pharmacologie en Population, cohorteS, biobanqueS), Centre d'Investigation Clinique 1436, INSERM, Université de
Toulouse 3, Toulouse, France, ³ Département d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Centre Hospitalier
Universitaire (CHU) de Toulouse, Toulouse, France

We analyzed demographic characteristics, comorbidities and patterns of treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in a cohort of 3,633 incident cases of chronic myeloid leukemia (CML) identified across France from 1 January 2011 to 31 December 2014. Patients were identified through a specific algorithm in the French Healthcare Data System and were followed up 12 months after inclusion in the cohort. The estimated incidence rate of CML for this period in France was 1.37 per 100,000 person-years (95% Confidence Interval 1.36–1.38) and was higher in men, with a peak at age 75–79 years. At baseline, the median age of the cohort was 60 years (Inter Quartile Range 47–71), the Male/Female ratio was 1.2, and 25% presented with another comorbidity. Imatinib was the first-line TKI for 77.6% of the patients, followed by nilotinib (18.3%) and dasatinib (4.1%). Twelve months after initiation, 86% of the patients remained on the same TKI, 13% switched to another TKI and 1% received subsequently three different TKIs. During the follow-up, 23% discontinued and 52% suspended the TKI. Patients received a mean of 16.7 (Standard Deviation (SD) 9.6) medications over the first year of follow-up, and a mean of 2.7 (SD 2.3) concomitant medications on the day of first TKI prescription: 24.4% of the patients received allopurinol, 6.4% proton pump inhibitors (PPI) and 6.5% antihypertensive agents. When treatment with TKI was initiated, incident CML patients presented with comorbidities and polypharmacy, which merits attention because of the persistent use of these concomitant drugs and the potential increased risk of drug-drug interactions.

Keywords: chronic myeloid leukemia, incidence, polypharmacy, comorbidities, first line treatment, tyrosine kinase inhibitors (TKI)

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the Philadelphia chromosome which is the source of a Bcr-Abl1 hybrid protein with constitutive tyrosine-kinase activity (1). Published data on the annual incidence of CML varies from as low as 0.4/100,000 persons in some non-Western countries to 1.75/100,000 in the USA (2–5). Reports from several European CML registries consistently show a crude annual incidence of 0.7–1.0/100,000 inhabitants, a median age at diagnosis of 57–60 years and a Male/Female (M/F) ratio of 1.2–1.7 (2, 6, 7). In France, some studies based on specific cancer registries for the period 1980–2009 estimate the CML incidence rate between 0.95 and 1.14 per 100,000 person-years with a mean age of 54.7 years and a M/F ratio of 1.22 to 1.36 (8, 9).

A more recent study based on a health insurance database estimated the prevalence of CML in France at 16.3 (95% Confidence Interval (95%CI): 16.0–16.6) per 100,000 inhabitants, with a median age of 63 years (Inter Quartile Range (IQR) 51–73) (10).

Since the 2000s, drugs specifically targeting the tyrosine-kinase activity of the BCR-ABL1 oncoprotein (Tyrosine Kinase Inhibitors: TKIs) have been on the market (11). The first to appear was imatinib, approved by the European Medicines Agency in November 2001 (12). Since then second (dasatinib in November 2006, nilotinib in November 2007, bosutinib in August 2013) and third generation (ponatinib in July 2013) TKIs have been approved. They were approved initially for imatinib-resistant or intolerant patients, and then dasatinib and nilotinib subsequently received approval as first-line treatments of chronic phase CML in 2010 (13). The prescription of TKI (all oral) is therefore systematic in any newly diagnosed case of CML (14, 15) and their advent has changed the prognosis of CML from hospital management in a life-threatening context to ambulatory management in patients whose average survival is now only slightly different from that of the general population (11, 15). Health insurance databases offer the opportunity to study real-life drug safety in general population (16–18). However, few studies describe the management of CML patients by TKI in the French general population since they have been available (19, 20). The SNDS (in French, “*Système National des Données de Santé*”, French Healthcare Data System; <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/>) was created in the early 2000s, and includes healthcare data from the entire French population (=66 million inhabitants) (21–24). Based on these exhaustive national data, the aim of the study was to characterize the patterns of TKI utilization among incident CML patients, with a focus on the type of TKI in first-line therapy. The secondary objectives were to describe comorbidities and comedications at the time of TKI initiation.

MATERIALS AND METHODS

Data Source

The SNDS is an electronic healthcare database which centralizes the reimbursement data for over 98% of the French population (21, 24). Health insurance is mandatory in France with no

exclusion according to professional activity or incomes. The SNDS contains individualized, anonymous comprehensive data on patient demographics, healthcare reimbursement and eligibility for full reimbursement of health care expenses related to long-term diseases (LTD) (in French “*Affections de Longue Durée*”). Available data include year of birth; gender; location; coverage by the CMU-c (in French “*Couverture Maladie Universelle*”, a complementary universal health coverage system for people with low incomes); vital status and date of death. It also include reimbursed outpatient healthcare expenditures such as medical visits, laboratory tests, drugs dispensed with the date and quantity supplied identified with the Anatomic Therapeutic and Chemical (ATC) classification; hospital discharge summaries including all diagnoses (main, related and up to 10 associated diagnoses) coded with the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD10) (25). There is a list of LTD, which includes 3448 ICD10 codes. Patients registered for these diseases benefit from full coverage for all medical expenses related to the disease for a period defined in the database. LTD registration is obtained at the request of a patient's practitioner and validated by the health insurance system. The SNDS has been widely used to conduct large epidemiologic studies and further information regarding the organization has already been described elsewhere (26–28). Access to the exhaustive database is done under permissions dependent on the type of data requested, with a particular attention to avoid any re-identification. For this study, data available at the time of extraction covered the period 2010–2015.

Study Design and Population Selection

We designed a retrospective national cohort study of all newly diagnosed patients for whom specific treatment was initiated with one of the TKIs approved in Europe for CML (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib). We selected all patients identified in the SNDS between 1 January 2010 and 31 December 2015 with at least one reimbursement for any of these TKIs and aged > 18 years old.

We used a specific algorithm to identify incident CML patients who were treated between 1 January 2011 (in order to have at least 12 months before TKI initiation for the identification of comorbidities) and 31 December 2014 (to have at least 12 months of follow-up for the last patients included, to investigate patterns of TKI utilization). The initial algorithm was previously used in a pilot study based on regional data extracted from the SNDS (27).

Patients were defined as incident CML patients with the following conditions:

- First reimbursement for a TKI between 01/01/2011 and 31/12/2014

AND

- First ICD10 codes for CML (C92.1 or C92) identified during a hospital stay or with LTD status between 01/01/2011 and 31/12/2014. Any mention of these codes before or after this period led to the patient's exclusion. For a patient with an ICD10 code of CML (hospital or LTD) before the first reimbursement of TKI, the date of CML incidence was the date of appearance of the ICD10 code.

AND

- At least two dispensations of TKI

Patients could be treated with TKI not for a CML, but for another indication (either approved, or off-label). These diseases were identified through a list of different diagnosis codes and specific drugs presented in detail in **Supplementary File 1**. Patients with at least one of these other conditions were excluded.

In order to validate the suitability of this algorithm, we extracted a randomly selected sample of 20 electronic files reviewed independently by two hematologists. For each selected patient, reviewers verified the standardized patient form with demographic characteristics and sequences of care (12 months before and 12 months after the use of a TKI for each patient). Inter-rater concordance between the classification obtained by the algorithm and the opinion of the two reviewers was estimated and considered as good if $\geq 80\%$.

Baseline Comorbidities and Care Consumption

Baseline comorbidities were those included in the Charlson's comorbidities index (CCI), and registered with ICD10 diagnosis codes in the 12 months before index date. Consumption of care was described by the characterization of drugs, hospital stays and LTD conditions in the 12 months preceding inclusion.

The comorbidities were evaluated by the CCI constructed from the SNDS data. A previous study based on the application of this index in the SNDS has shown its validity in predicting one-year mortality for the French population (29). As all patients in the cohort had incident CML by definition, the CML entity in the cancer class was not included in the index calculation. Baseline comorbidities were presented as the aggregate comorbidities measure (CCI), categorized as 0, 1, 2 or more than 2 comorbidities, and as individual comorbidities included in the CCI.

Consumption of care in the 12 months preceding inclusion was described by the characterization of drugs (at least one reimbursement of drugs categorized with the ATC classification) and by the number of hospital stays and LTD conditions.

Treatment Patterns During the First Year of Follow-Up

In order to describe treatment patterns we selected patients with at least two distinct dispensations of TKI within the first year of follow-up.

TKIs: Drugs of interest were exhaustively identified in the SNDS, as they are universally reimbursed. We described first-line TKI treatment (first TKI reimbursed) and classified them as first (imatinib), second (nilotinib, dasatinib, bosutinib) and third generation (ponatinib) (12). TKI sequences of treatment and switches between first and second generations within 12 months following the inclusion were also described.

Comedications: We described the number and distinct type of drugs prescribed to each patient (within 12 months after the inclusion).

Statistical Analyses

The analyses were performed with SAS V9.4® software. A descriptive analysis of the demographic and medical characteristics of the entire cohort was performed with the usual indicators: means and standard deviations (SDs) or medians and interquartile ranges (IQRs) depending on their normality, and absolute and relative frequencies. Eventually, patients who died after their inclusions were identified with their vital status and date of death (not cause of death, which was not available in the SNDS at the time of extraction). The overall survival probability was estimated through the mean of Kaplan Meier curves according to age and CCI. The overall cumulative incidence rate of newly treated CML patients and its 95%CI was estimated as a whole and by age group, gender and in the 22 main administrative regions of France.

For the cumulative incidence calculations, we use the following formula:

$$I_c = \frac{m[t, t + \Delta t]}{N_0[t, t + \Delta t]} \quad \begin{array}{l} m = \text{number of incident cases during all the period} \\ N_0 = \text{number of people not ill at the beginning of the period} \\ \Delta t = \text{Time period} \end{array}$$

We used as denominator the French population data provided by the INSEE (in French "Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques", French Institute of Statistics and Economic Studies). A binary logistic regression was performed to assess relationship between interruption of treatment and switching with interruption as the dependent variable. In order to validate the descriptive results for the incident CML population that we constructed using our algorithm, we performed a sensitivity analysis by selecting only patients with an incident myeloid leukemia LTD code (C92) between 2011 and 2014.

Ethical Requirements

All ethical authorizations were obtained (*Institut des Données de Santé* approval, no. 165, November 24, 2015; *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* authorization, no. DE-2015-119, December 24, 2015). The data recorded in this study were processed in accordance with French Data Protection Act No. 78-17 of 6 January 1978, amended by Act No. 2004-801 of 6 August 2004. Final data were extracted and made available for analysis in January 2018.

RESULTS

Population Selection and General Characteristics of the Cohort

Between 1 January 2010 and 31 December 2015, 20,592 patients had at least one TKI reimbursement for CML. After the selection process (**Figure 1**), we identified a cohort of 3,633 patients who started TKI treatment and were diagnosed with CML between 1 January 2011 and 31 December 2014 in France. At the index date, patients had a median age of 60 years [IQR: 47-71], with

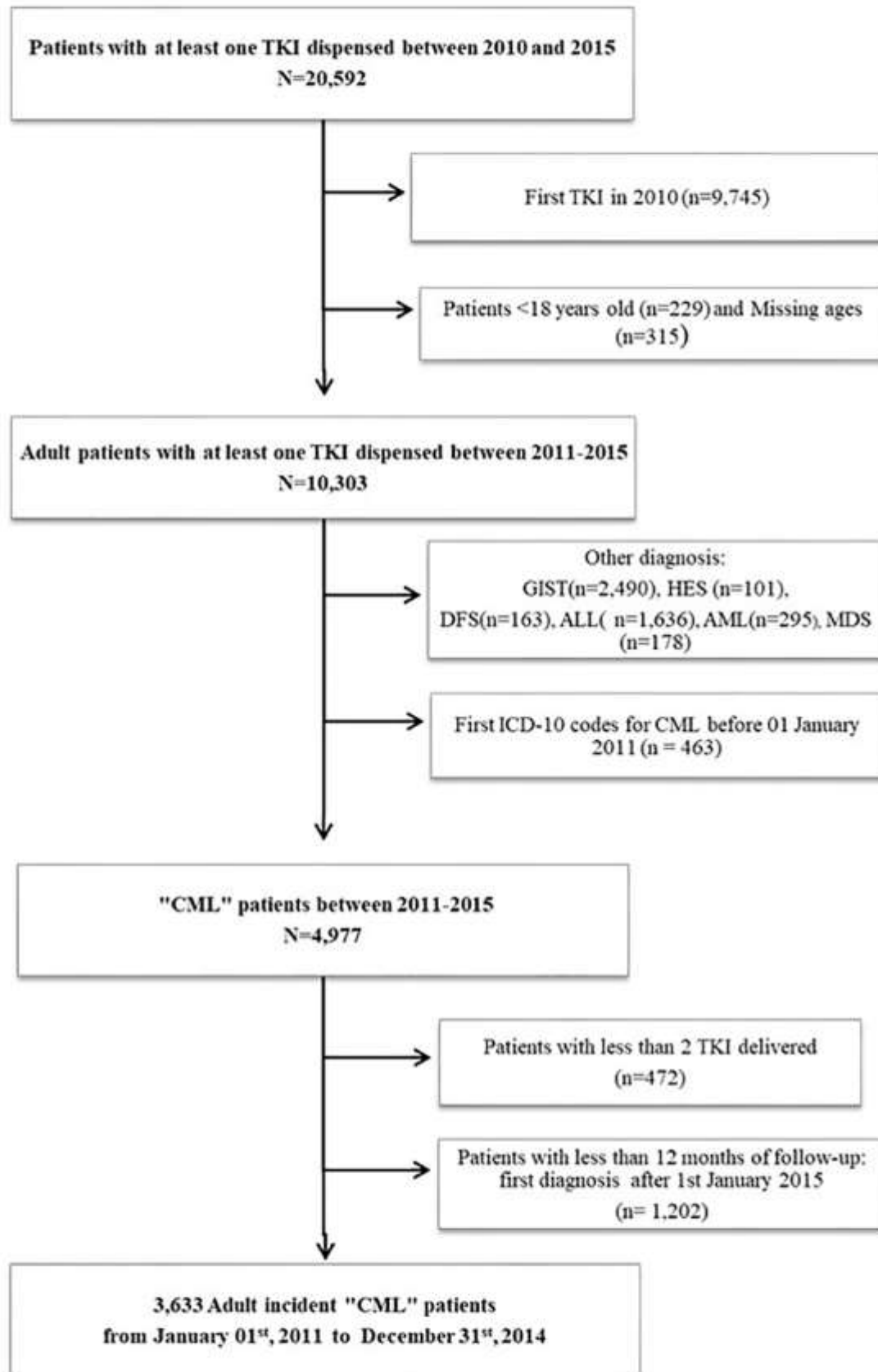


FIGURE 1 | Flowchart illustrating patients' selection. TKI, Tyrosin Kinase Inhibitor; CML, Chronic Myeloid Leukemia; GIST, Gastrointestinal Stromal Tumors; HES, Hypereosinophilic Syndromes; DFS, Dermatofibrosarcoma; ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia; AML, Acute Myeloid Leukemia; MDS, Myelodysplastic Syndromes.

557 patients aged 18-39 years (15.3%), 1637 aged 40-64 (45.0%), 735 aged 65-74 (20.2%), and 704 patients over 75 years (19.4%). A majority was men (54.6%) with a M/F ratio of 1.2 (Table 1). The median duration of follow-up was 39 months (IQR: 27 – 48 months). At inclusion, only 1% (60) of patients was hospitalized for CML, increasing to 15% (536) during follow-up. We listed

2.6% (96 patients) deaths in the first year of follow-up, and overall 392 patients died during the study period, giving an overall survival probability of 89.21% (95%CI 88.20%-90.21%) at 5 years after inclusion (93.98% for patients 18-64 years old; 81.04% for patients over 65 years; $p < 0.05$ according to the Log rank test) (Figure 2).

TABLE 1 | Description of population characteristics and comorbidities (in the 12 months preceding the index date) in incident “CML” subjects identified in the SNDS, 2011-2014, France.

Characteristics	N (%)
Number of subjects	3,633
Age, years - median (interquartile range)	60 (47-71)
Gender	
Men	1,984 (54.6)
Women	1,649 (45.4)
CMU-C status	
No	3,363 (92.6)
Yes	221 (6.1)
Comorbidities	
Subjects with at least one LTD in the 12months preceding the index date	342 (9.4)
Subjects with at least one hospitalization in the 12months preceding the index date	1,251 (34.4)
Charlson comorbidities index (CCI)	
0	2,738 (75.4)
1	338 (9.3)
2	305 (8.4)
>2	252 (6.9)
Individual comorbidities according to CCI	
Cancer (without CML)	402 (11.0)
Chronic lung disease	343 (9.4)
Diabetes without complications	313 (8.6)
Metastatic pathology	119 (3.6)
Peripheral vascular disease	95 (2.6)
Moderate to severe renal disease	87 (2.4)
Diabetes with complications	63 (1.7)
Myocardial infarction	61 (1.7)
Heart failure	56 (1.5)
Cerebrovascular pathology	47 (1.3)
Dementia	31 (0.8)
Mild liver disease	24 (0.7)
Connectivity	19 (0.5)
Hemiplegia	19 (0.5)
Ulcerative pathology	19 (0.5)
Moderate to severe liver disease	5 (0.1)
HIV-AIDS	6 (0.2)
Drug classes	
Subjects with at least one drug prescribed in the 12months preceding the index date	3,238 (89.1)
Paracetamol	2,253 (62.0)
Proton pump inhibitors	1,488 (40.9)
Antihypertensive agents	1,146 (31.5)
NSAIDs	1,068 (29.3)
Intestinal motility stimulants	1,010 (27.8)
Opioid analgesics	977 (26.9)
Benzodiazepines	936 (25.7)
Glucocorticoids	956 (26.3)
Antithrombotic	868 (23.9)
Statins	772 (19.9)
Vitamin D	657 (18.1)
Antihistaminic	503 (13.8)
Allopurinol	402 (11.1)
Antidepressants (SSRI)	338 (9.3)
Levothyroxine	302 (8.3)

CMU-c, complementary universal healthcare coverage.

NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor.

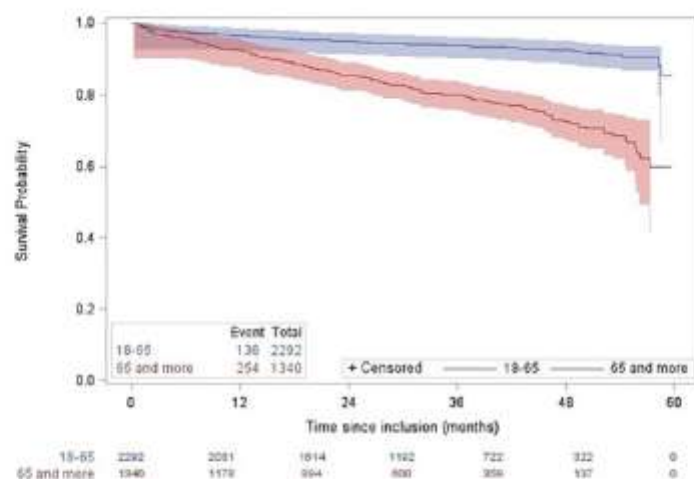


FIGURE 2 | Overall survival probability estimated through Kaplan-Meier curves according to age classes in incident Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients identified in the SINDS between 2011 and 2014 in France. The overall survival rate was significantly different between age groups, according to the Log rank test.

Algorithm Validation to Identify CML Patients

The comparison of the algorithm with the opinion of hematologists indicated an observed 90% concordance rate. According to the hematologists, the algorithm correctly identified 10 true CML patients and correctly excluded 8 false CML patients. The two remaining patients with discordant results were defined as having CML before 2011, and therefore were not considered as incident CML case.

Incidence

In our study, the cumulative incidence rate of CML over the period 2011-2014 was estimated at 1.37/100,000 person-years (95%CI 1.36-1.38). It was higher in men (1.54/100,000 person-years, 95%CI 1.53-1.55) than in women (1.20/100,000 person-years, 95%CI 1.19-1.21) and increased with age, reaching a peak at 75-79 years, after which it decreased. There was a male preponderance of CML in men in the different age groups (Figure 3). This incidence was relatively stable over each calendar year between 2011 and 2014 with an average of 908 (± 25) incident cases per year. The cumulative incidence varied from 1.07 to 1.69 per 100,000 inhabitants across France. We observed differences in incidence between regions with a higher frequency trend in the east compared to the west of the country (Figure 4).

Charlson's Comorbidities Index and Care Consumption at Baseline

The Table 1 presents the main characteristics of patients at baseline: 75.4% of the patients did not present another comorbidity included in the CCI at baseline, the CML being excluded. For patients with a CCI ≥ 1 , the most frequently reported was other cancer (including lymphoid leukemia, tumors of uncertain prognosis, melanoma, etc.). Except for paracetamol which was taken at least once by 62.0% of the patients in the year

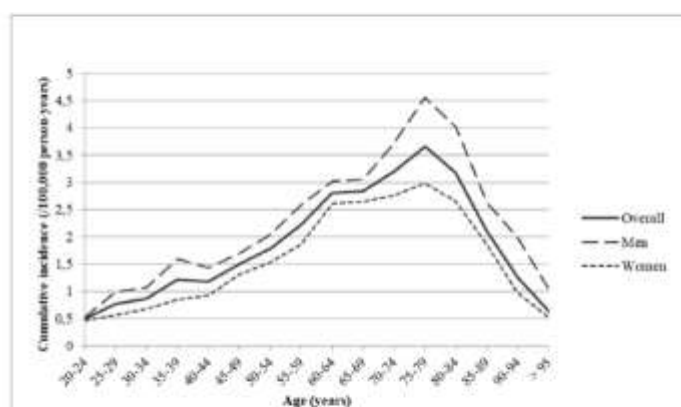


FIGURE 3 | Cumulative incidence of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in France during the period 2011-2014 by age and gender.

before the index date, the main drugs used were proton pump inhibitors (PPI, 40.9% of patients), antihypertensive drugs (31.5%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID, 29.3%), intestinal motility stimulants (27.8%) and opioid analgesics (26.9%) (Table 1).

TKI Patterns

Among the 3,633 patients in the cohort, imatinib was the most frequently delivered as the first-line treatment for 77.6% of the patients ($n = 2,821$), followed by nilotinib (18.3%, $n = 663$) and dasatinib (4.1%, $n = 148$). Only one patient was initiated with bosutinib (in 2013). In 2011, imatinib represented 81.6% of first line TKIs versus 11.4% for nilotinib, and 7.0% for dasatinib, whereas from 2012 to 2014, nilotinib represented 19% to 21%. Imatinib was used as the first line for 64.4% of patients 18-39 years old and for 90.5% of those over 75 years old. The majority of prescriptions corresponded to a treatment duration of 30 days (packs of 30 tablets delivered). The initial prescriber was mainly a

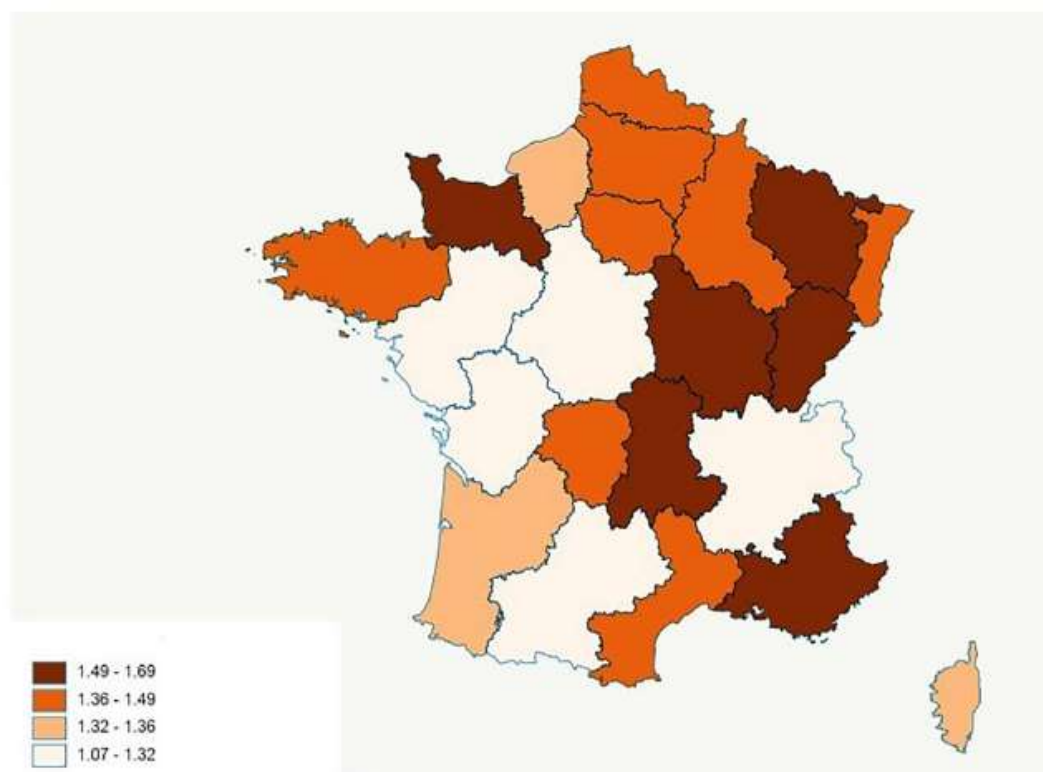


FIGURE 4 | Distribution of the population of incident Chronic Myeloid Leukemia (CML) patient identified in the SNDS between 2011 and 2014 by regions of France. These are estimates of CML incidence per 100,000 inhabitants. Regions are those in which incident CML patients lived in 2014.

hospital practitioner of the public sector (66%) and the median (IQR) time from first-line TKI to the end of follow-up was 36 months (26 – 47 months).

In the year following the inclusion there were 3,480 patients with at least two distinct dispensations of TKI, on which we have performed the description of TKI and comedication patterns. Eighty-six percent of these patients received only one type of TKI during the first year of follow-up, 13% received two different TKIs and only 1% received subsequently 3 different TKIs. The median time (IQR) between two dispensations of TKI was 29 (26–34) days.

TKI Switch

68.5% of the patients ($n = 2,384$) were treated only by imatinib, 18.0% only had a second-generation TKI (with a predominance of nilotinib) and 13.6% received two different TKI (considered as a change in treatment during their care). Most of these switches (81%) occurred between imatinib and second-generation TKIs (either dasatinib or nilotinib). The median time (IQR) between the initiation of a CML TKI and a switch to another TKI was 5 (3–8) months. A higher proportion of patients (41%) had a TKI switch within 0–3 months after the start of treatment than in later periods.

TKI Interruption and Discontinuations

During this first year of follow-up, treatment discontinuations (defined as a cessation of TKI dispensation of more than 60 days

before the end of following) were reported in 23% ($n=818$) of patients. Treatment interruptions (defined as temporary suspension of TKI dispensation, for more than 40 days) were observed in 52% ($n=1,827$) of the patients and approximately half of those patients ($n=899$) had more than one interruption. The median duration (IQR; min, max) of treatment interruption was 11 (4–22; 1, 319) days.

Of 473 patients who had a switch, 69% ($n=328$) also had an interruption of treatment and there was a significant relationship between switches and interruptions in treatment (Odds Ratio (OR) = 1.35; 95%CI 1.24–1.47). Most of the interruptions concerned patients with a TKI switch within 0–6 months after the start of treatment. Only 16% ($n=76$) of the patients who had a switch also had a discontinuation.

Comedications

Throughout their care, patients were exposed to other drugs in addition to TKI. The mean number (SD) of concomitant medications at the start of TKI treatment was 2.7 (2.3) and 16.7 (9.6) over the first year of follow-up. The main drugs dispensed were paracetamol, PPIs, and antihypertensive drugs. Of the 3,480 patients, 51.3% ($n=1,863$) had at least one prescription of another drug on the day of the prescription for the first-line TKI and 71.5% ($n=2,487$) had a concomitant prescription within the month following the first TKI prescription (Tables 2, 3).

TABLE 2 | Description of drug classes concomitant with TKI exposure (issued within the day of first TKI prescription) in the 3480 incident "CML" subjects with at least 2 dispensations of TKI, 2011–2014, France.

Drug classes	N (%)
Allopurinol	851 (24.4)
Intestinal motility stimulants	421 (12.1)
Antihypertensive agents	228 (6.5)
Proton pump inhibitors	223 (6.4)
Antithrombotic agents	211 (6.1)
Paracetamol	208 (6.0)
NSAIDs	185 (5.3)
Other neoplastic	155 (4.4)
Benzodiazepines	138 (3.9)
Opioid analgesics	135 (3.8)
Statins	75 (2.1)
Glucocorticoids	70 (2.0)
Antiemetics	66 (1.9)

NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

TABLE 3 | Description of drug classes concomitant with TKI exposure (issued within the month of first TKI prescription) in the 3480 incident "CML" subjects with at least 2 dispensations of TKI, 2011–2014, France.

Drug classes	N (%)
Antihypertensive agents	815 (23.4)
Proton pump inhibitors	779 (22.4)
Paracetamol	689 (19.8)
Allopurinol	621 (17.8)
Antithrombotic agents	589 (16.9)
Intestinal motility	499 (14.3)
Benzodiazepines	487 (14.0)
Statins	387 (11.1)
Opioid analgesics	360 (10.3)
NSAIDs	298 (8.5)
Thyroid hormones	242 (7.0)
Glucocorticoids	198 (5.7)
Antidepressants	188 (5.4)
Oral antidiabetics	183 (5.2)
Vitamin D	175 (5.0)

NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Sensitivity Analysis

We selected patients who had at least one incident LTD record for myeloid leukemia (coded ICD-10 C92) between 1 January 2011 and 31 December 2014 from the 10,303 patients in the SNDS who had at least one incident reimbursement of TKI between 2011 and 2014. Three thousand one hundred and eighteen (3,118) patients were thereby identified, from whom all subjects with diagnostic codes for acute myeloid leukemia (AML: ICD-10 codes C920, C924, C925, C926 and C928) or acute lymphoblastic leukemia (ALL: ICD-10 code C910), either during hospitalization and/or in LTD, were excluded. With this method, we identified 2,812 patients who had an LTD with a potential incident "CML" between 01/01/2011 and 31/12/2014.

Characteristics of this population were similar to those of the CML population identified by the complete algorithm (Supplementary File 2 Table S1).

DISCUSSION

Main Results

The inclusion of 3,633 incident patients in 4 years makes this is one of the largest cohorts of incident patients with CML initially treated with TKI. This analysis of individual data from the French national health insurance databases provides original information on newly diagnosed CML patients in France at a nationwide scale. Median age at occurrence of CML was 60 years, and 52.2% of patients were 60 years or older with a M/F ratio of 1.2. Age and gender characteristics (aging population with increasing male preponderance) corroborate and update findings from previous studies on the incidence of CML in France (from a few cancer registries) and the prevalence at a regional and national level (8, 10). As reported in other studies, the overall survival rates in this population was similar to that of the general population (8, 30).

The incidence rate found in our study is within the range of population-based reports from Sweden, southeast England, the United Kingdom, Taiwan, and in a recently published study on CML patients in 20 European countries (Table 4). The incidence rates in these studies varied between 0.70 and 1.8/100,000 and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States reported a remarkably high incidence of 1.75/100,000 (2, 3, 6, 7). Our incidence rate is higher than previous estimates of the incidence in France which are between 0.95 and 1.14 per 100,000 person-years (Table 4) (8, 9). These incidence rates were obtained from data of five to six French population-based cancer registries between 1980 and 2009. These registries cover approximately 8 million inhabitants in France, while we used individual data from the French national health insurance databases, which cover approximately 66 million inhabitants; we also covered a more recent period (2011–2014) than these studies. Therefore, the large size and aging of the French population in our study, may explain the increase in incidence.

In comparison with other studies performed outside France, the differences observed for the incidence estimates can be due to significant differences in the age distributions of the investigated populations and the geographical areas (e.g. Western vs several non-Western countries) (2, 6, 28). The differences may also be due to methodological issues (national extrapolation from regional registries, national exhaustive registries, single reference center, etc.) or differences in study periods. However, the difference between different geographical areas and/or ethnical sub-groups cannot be excluded to explain these incidence variations (7, 10, 31).

We observed variations in CML incidence across the different regions of the French territory but it should be taken with caution because these variations are based on crude incidence rates. To confirm it in our study, we should standardize the incidence rates in terms of age and gender. However, these geographic variations of CML incidence in France have also been described by Foulon et al. who studied the prevalence of CML in France using the SNDS (10). We agree with their assertion that this cannot be explained by a difference in the quality of data reporting across

TABLE 4 | Chronic Myeloid Leukemia incidence and prevalence rates estimated from different population-based registries or surveys.

First author (year of publication) [ref]	Geographical area	Years	Prevalence rate (/100,000)	Incidence rate (/100,000)	Data source
Chen et al. (Höglund et al.) (2013) (2)	USA	1975–2009		1.75	US (SEERS): 17 tumor registries covering approximately 25% of the US population
Gunnarsson (2016) (3)	Sweden	1970–2012	3.9 in 1985 11.9 in 2012		Swedish Cancer Register and Swedish Cause of Death Register
Delord et al. (2018) (3)	France	1960 to 2060	2.5 before the 1980s, to 6 by 2002. 18 and 24 in 2018 and 2030.	0.95	Cohort component-based model using projections of the French population. Six cancer registries for incidence from 1980–2009
Thielen N et al. (2015) (30)	Netherlands	1989–2011 and 2001–2012		0.9 and 0.8	Nationwide population based Netherlands Cancer Registry (NCR)
Visser et al. (2012) (28)	Europe	1995–2002	5.6 in 2008	1.2	Europe (RARECARE project) : 22 European cancer registries
Sant M et al. (2010) (6)	Europe	2000–2002		1.10	Europe (HAEMACARE project) : 44 European cancer registries
Penot et al. (2015) (3)	France	1980–2009		1.14	Five cancer registries
Höglund et al. (2015) (2)	Sweden	2002–2010		0.9	Swedish Cancer Register
Hoffman et al. (Höglund et al.) (2014) (2)	Europe	2008–2012		0.7–1.0	European Treatment and Outcome Study (EUTOS) for CML in 27 European countries
Nguyen et al. (2018) (4)	Canada	2011–2015		0.87	Calgary Laboratory Services (CLS) Cancer Cytogenetics Laboratory
Neves et al. (2018) (7)	Brazil	2004–2015		3.4	Reference center for diagnosis and treatment of adult leukemia patients in Pernambuco
Kuan JW et al. (2018) (31)	Malaysia	2011–2016	6.9 in 2016	0.8	Single but representative center in southern Sarawak
Foulon et al. (2019) (10)	France	2014	16.3		National Health Insurance database

the regions because information on reimbursement of TKI, on which the algorithm mainly based, is collected in the same manner across the French territory. The role of unknown environmental factors in the incidence of CML cannot be excluded. However, data regarding environmental exposures are not available in the National Health Insurance databases. This should be confirmed by other studies across Europe.

With the increase in the incidence of CML and particularly in the elderly patients (peak of incidence at >75 years in our study), precautions should be taken by physicians in order to adapt their practices, follow-up and informing of CML patients (32). Elderly patients may be more sensitive to side effects and interactions with TKIs.

Patterns of TKI Treatment and Healthcare Resources Consumption

This is the only recent study in France that examines patterns of TKI treatment among newly diagnosed CML patients in France between 2011 and 2014 (since the availability of second-generation TKI in 2006 and 2007 in France) (12, 33, 34). We observed that most of the patients were rarely or never hospitalized for CML on inclusion in the study or during the follow-up (15%). All the TKIs studied were delivered on an outpatient basis, on medical prescription and reimbursed by the health insurance, with one month's treatment provided. Imatinib remains the most widely used drug, both in first-line and throughout the study period. However, we noticed an increase in the use of second-generation TKIs in the first-line setting overtime (18% were nilotinib and 4% dasatinib), which is consistent with previously published data, and

this trend is more marked in young patients (27.8% and 7.5% of patients 18–39 years old were exposed respectively to nilotinib and dasatinib as first line treatment in this study) (33). Only approximately 14% of the patients changed TKI in their first year of treatment but there were discontinuations in 23% of the cases and almost 52% of interruptions. These results are consistent with studies that investigate treatment patterns with protein kinase inhibitors among patients with CML (35–38). Reasons for switching or discontinuation could be adverse effects or intolerance to TKI (38, 39). In fact, most of the patients who switched from one TKI to another (41%) did so during the first three months of treatment, before the first milestone evaluation according to international guidelines (12). In addition, most of these patients who switched TKI (69%) also interrupted treatment.

Our study reveals that patients with CML have other comorbidities during management of their hematological pathology, 11% of patients had a previous history of cancer, which is high for a population with a median age of 60 years. Similar results have been previously reported in a population based-study including CML patients in France using regional data, with a highest proportion (18%) of CML patients previously treated for one or more other cancers before the CML occurrence, including lymphomas or other lymphoid diseases, prostate, breast, or digestive cancers (27, 40). The proportion of patients with comorbidities was underestimated in this study by using only those included in the CCI (hypertension or dyslipidemia or not complicated diabetes being not included). This is underlined by the proportion of patients exposed to antihypertensive agents or statins in the year before inclusion.

At the same time, in most instances CML patients often chronically receive numerous medications. For example, nearly half are treated with proton pump inhibitors, one-third receive antihypertensive drugs, benzodiazepines, opioid analgesics (a category including tramadol and codeine), or anti-platelet agents, one-quarter are exposed to statins, and 10% are exposed to antidepressants. This level of use confirms the results observed in other recent studies (41, 42). The concomitant use of TKI and other drug is of significant concern because of its impact on survival and therapy discontinuation in older adults with CML (42). There is also a risk of potential drug-drug interaction that reduces the effectiveness of TKIs (e.g., concomitant use of TKI and PPI reduces TKI absorption) (43).

Identification of CML Cases in the SNDS

The use of the SNDS (a medico-administrative database) is the first and main strength of our study. It provides a representative and exhaustive sample of patients' pathway of care in real-life conditions (98.8% of the French population); data are collected prospectively and are readily available with a unique identifier for each patient (which helps to avoid selection and attrition bias) (24, 26). Therefore, the SNDS is a powerful tool to conduct observational studies especially for rare diseases such as CML. Cancer identification algorithms have been developed based on SNDS data and validated on cancer registry data in various cancer sites (44, 45). Building such algorithms requires expertise in both the disease studied and the administrative databases used. Yet, there is still no validated algorithm for CML, which is a limitation of our study.

The algorithm used to identify incident CML patients was developed through collaborative work involving hematologists and pharmacoepidemiologists. A one-year period before inclusion (1/1/2010 -1/1/2011) was applied to ensure that patients were not previously treated for CML. Actually, we choose this one year period because a molecular relapse leading to a subsequent TKI re-treatment often occurs within 6 months after a first TKI discontinuation (46, 47). Patients treated with TKIs for other conditions were excluded to ensure that only patients treated for CML were selected. The fact that we identify CML patients based on TKI reimbursement appears robust given the current management recommendations (CML does not require hospital management in most cases) (14). The efficacy of these drugs has led to a systematic prescription in all newly diagnosed patients. In order to ensure the relevance of this algorithm, we have taken two different approaches to protect its robustness.

The first approach was to ask two clinicians, who were blinded of the ranking provided by the selection algorithm, to analyze the sequence of care of a randomly selected sample of patients in the cohort and to categorize patients as probable cases of CML or excluded CML. Overall, 90% of the subjects were correctly classified (true positives and true negatives). The second approach was to perform a sensitivity analysis to describe the demographics and management characteristics of incident CML patients from a tighter identification based on the assignment of an LTD for CML (with an LTD start date to confirm the onset of disease) and excluding diagnoses of acute

leukemia (identified by the corresponding LTD codes). The total number of this cohort is almost half the number of patients in our study (hospital clinical data had already shown that less than half of patients treated for CML had LTD in this indication). Overall, this approach confirmed same socio-demographic characteristics (**Supplementary File 2 Table S1**).

Our study also has limitations. The algorithm could not identify patients who had always received TKI in the setting of a clinical trial, in which case the TKI was provided by a sponsor and therefore not reimbursed by the National Health Insurance. In the EU Clinical Trials Register, there were 25 clinical trials on CML between 2004 and 2014 in France (48), which corresponds to an upper range of 628 prevalent patients that could have been missed by the algorithm (10). Among those patients, several discontinued the trials and were thus identifiable by the algorithm if treated by a TKI outside the trial. Therefore, the impact of these limitations on the estimation of the incidence of CML should be limited. Secondly, we were unable to validate CML patients' identification with our algorithm using medical records because data from the French national health insurance databases for research are anonymous. This difficulty was partially overcome through internal validation. However, for the same reasons of anonymity, we were unable to perform individual matching with the registries. The algorithm could have overestimated the number of incident CML patients. Non-CML patients who received TKI for others diseases besides the differential diagnoses already excluded by the algorithm may have led to this slight overestimation.

Relevance and Limitations of the Use of SNDS in Measuring Drug Exposure

In pharmacoepidemiology, minimizing classification bias in the measurement of drug exposure is fundamental since the introduction of such bias can call into question the validity of the results obtained. In most studies, exposure can only be measured retrospectively and transversally with a risk of recall and non-response bias, while SNDS data collected continuously over time help avoiding those biases. Similarly, the qualitative aspect of drug consumption from these data sources may lack precision (dosage, duration of treatment, concomitant medications, etc.). Moreover, data on response rate to the TKI treatment and reasons for changes in treatment sequences were not available in the database.

CONCLUSION

In conclusion, we built an algorithm to identify CML patients in healthcare administrative databases and described patterns of use of TKI treatment and healthcare consumption in incident CML patients treated with TKI in France between 2011 and 2014. In 2014, the estimated cumulative CML incidence rate was 1.37 per 100,000 inhabitants in France. The data analysis revealed that CML patients are mostly old, have other co-morbidities at the time of management of their hematological pathology, and at the same time, in most

instances chronically receive numerous medications, but with little or no hospitalization for CML.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Institut des données de Santé. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MM and FD conceived the study. MP, CC, FH, and MG participated to study design, data management and statistical analysis plan. MP performed analysis and wrote the first draft. All the authors interpreted results and validated the manuscript's content. MM is the scientific guarantor for the study. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- Apperley JF. Chronic Myeloid Leukaemia. *Lancet Lond Engl* (2015) 385:1447–59. doi: 10.1016/S0140-6736(15)62120-0
- Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of Chronic Myeloid Leukaemia: An Update. *Ann Hematol* (2015) 94(Suppl 2):S241–7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2
- Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, Stenke L, Björkholm M, Lambe M, et al. Population-Based Assessment of Chronic Myeloid Leukemia in Sweden: Striking Increase in Survival and Prevalence. *Eur J Haematol* (2016) 97:387–92. doi: 10.1111/ejh.12743
- Nguyen LT, Guo M, Naugler C, Rashid-Kolvear F. Incidence of Chronic Myeloid Leukemia in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes* (2018) 11:780. doi: 10.1186/s13104-018-3890-8
- Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T, Gerbutavičius R, Jurgutis M, Griškevičius L. Chronic Myeloid Leukemia Incidence, Survival and Accessibility of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Report From Population-Based Lithuanian Haematological Disease Registry 2000–2013. *BMC Cancer* (2016) 16:198. doi: 10.1186/s12885-016-2238-9
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of Hematologic Malignancies in Europe by Morphologic Subtype: Results of the HAEMACARE Project. *Blood* (2010) 116:3724–34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632
- das Neves WB, de Brito AM, Vasconcelos AP, Melo FC de BC, Melo RAM. Incidence and Spatial Distribution of Chronic Myeloid Leukemia by Regions of Economic Development in the State of Pernambuco, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* (2019) 41:212–5. doi: 10.1016/j.htct.2018.08.009
- Penot A, Preux P-M, Le Guyader S, Collignon A, Herry A, Dufour V, et al. Incidence of Chronic Myeloid Leukemia and Patient Survival: Results of Five French Population-Based Cancer Registries 1980–2009. *Leuk Lymphoma* (2015) 56:1771–7. doi: 10.3109/10428194.2014.974046
- Delord M, Foulon S, Cayuela J-M, Rousselot P, Bonastre J. The Rising Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in France. *Leuk Res* (2018) 69:94–9. doi: 10.1016/j.leukres.2018.04.008

FUNDING

This study was performed in an academic setting in the context of the PhD of MP. The study was supported by a grant from the Institut National du Cancer (INCA) (Projets libres de recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) grant number SHSESP17-055.



ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Ms Aurore Palmaro for her help in preparing the project; and Mr Medhi Gabbas, datascientist at the Caisse Nationale d'Assurance Maladie (French Insurance System) for data extraction.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.675609/full#supplementary-material>

- Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, Delord M, Solary E, Monnereau A, et al. Using Healthcare Claims Data to Analyze the Prevalence of BCR-ABL-Positive Chronic Myeloid Leukemia in France: A Nationwide Population-Based Study. *Cancer Med* (2019) 8(6):3296–304. doi: 10.1002/cam4.2200
- Firwana B, Sonbol MB, Diab M, Raza S, Hasan R, Yousef I, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors as a First-Line Treatment in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: A Mixed-Treatment Comparison. *Int J Cancer* (2016) 138:1545–53. doi: 10.1002/ijc.29889
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European Leukemianet 2020 Recommendations for Treating Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia* (2020) 34:966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2
- Vener C, Banzi R, Ambrogio F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al. First-Line Imatinib vs Second- and Third-Generation TKIs for Chronic-Phase CML: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Adv* (2020) 4:2723–35. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001329
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: 2020 Update on Diagnosis, Therapy and Monitoring. *Am J Hematol* (2020) 95:691–709. doi: 10.1002/ajh.25792
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European Leukemianet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2013. *Blood* (2013) 122:872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569
- Gavrilov-Yusim N, Friger M. Use of Administrative Medical Databases in Population-Based Research. *J Epidemiol Community Health* (2014) 68:283–7. doi: 10.1136/jech-2013-202744
- Wirén A-BE, Karlsson HM, Carstensen JM. Estimating Disease Prevalence Using a Population-Based Administrative Healthcare Database. *Scand J Public Health* (2007) 35:424–31. doi: 10.1080/14039400701195230
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc J-L, Sallier L. Need for an Improved Vaccination Rate in Primary Immune Thrombocytopenia Patients Exposed to Rituximab or Splenectomy. A Nationwide Population-Based Study in France. *Am J Hematol* (2015) 90:301–5. doi: 10.1002/ajh.23930
- Tardieu S, Brun-Strang C, Berthaud P, Michallet M, Guilhot F, Rousselot P, et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia in France: A Multicentered Cross-Sectional Study on 538 Patients. *Pharmacoeconom Drug Saf* (2005) 14:545–53. doi: 10.1002/pds.1046

20. Etienne G, Huguet F, Guerci-Bresler A, Nicolini FE, Maloisel F, Coiteux V, et al. Impact of ELN Recommendations in the Management of First-Line Treated Chronic Myeloid Leukaemia Patients: A French Cross-Sectional Study. *Br J Haematol* (2016) 174:71–80. doi: 10.1111/bjh.14022
21. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French Health Insurance Databases: What Interest for Medical Research? *Rev Med Interne* (2015) 36:411–7. doi: 10.1016/j.revmed.2014.11.009
22. Conte C, Vaysse C, Bosco P, Noize P, Fourrier-Reglat A, Despas F, et al. The Value of a Health Insurance Database to Conduct Pharmacoepidemiological Studies in Oncology. *Therapie* (2019) 74:279–88. doi: 10.1016/j.therap.2018.09.076
23. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a National Administrative Database to Guide Public Decisions: From the Système National d'information Interrégimes De L'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the Système National Des Données De Santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2017) 65(Suppl 4): S149–67. doi: 10.1016/j.respe.2017.05.004
24. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The National Healthcare System Claims Databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful Tools for Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2017) 26:954–62. doi: 10.1002/pds.4233
25. *Cim-10_2019.Pdf*. Available at: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3502/cim-10_2019.pdf (Accessed June 26, 2020).
26. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of Drug Data Within French Health Insurance Databases and Implications for Pharmacoepidemiological Studies. *Fundam Clin Pharmacol* (2016) 30:616–24. doi: 10.1111/fcp.12214
27. Gauthier M, Conte C, Palmaro A, Patras De Campaigno E, De Barros S, Huguet F, et al. Psychotropic Drug Initiation in Patients Diagnosed With Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Study in France. *Fundam Clin Pharmacol* (2020) 34:612–22. doi: 10.1111/fcp.12544
28. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, Survival and Prevalence of Myeloid Malignancies in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 (2012) 48:3257–66. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.024
29. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care* (2016) 54:188–94. doi: 10.1097/MLR.0000000000000471
30. Thielen N, Visser O, Ossenkoppele G, Janssen J. Chronic Myeloid Leukemia in the Netherlands: A Population-Based Study on Incidence, Treatment, and Survival in 3585 Patients From 1989 to 2012. *Eur J Haematol* (2016) 97:145–54. doi: 10.1111/ejh.12695
31. Kuan JW, Melaine Michael S. The Epidemiology of Chronic Myeloid Leukaemia in Southern Sarawak, Borneo Island. *Med J Malaysia* (2018) 73:78–85.
32. Daban M, Lacroix C, Micallef J. Patients' Organizations in Rare Diseases and Involvement in Drug Information: Illustrations With LMC France, the French Association of Chronic Myeloid Leukemia. *Therapie* (2020) 75:221–4. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.014
33. Banegas MP, Rivera DR, O'Keeffe-Rosetti MC, Carroll NM, Pawloski PA, Tabano DC, et al. Long-Term Patterns of Oral Anticancer Agent Adoption, Duration, and Switching in Patients With CML. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* (2019) 17:1166–72. doi: 10.6004/jnccn.2019.7303
34. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, Whiteley J. Real-World Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Patterns Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia in the United States. *Clin Ther* (2015) 37:124–33. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.019
35. Chang C-S, Yang Y-H, Hsu C-N, Lin M-T. Trends in the Treatment Changes and Medication Persistence of Chronic Myeloid Leukemia in Taiwan From 1997 to 2007: A Longitudinal Population Database Analysis. *BMC Health Serv Res* (2012) 12:359. doi: 10.1186/1472-6963-12-359
36. Bettiol A, Marconi E, Lombardi N, Crescioli G, Gherlinzoni F, Walley T, et al. Pattern of Use and Long-Term Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Decade of Real-World Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Drug Investig* (2018) 38:837–44. doi: 10.1007/s40261-018-0676-7
37. Cony-Makhoul P, Gardembas M, Coiteux V, Carpentier N, Pommier C, Violet I, et al. TARGET-RMC Investigators. Nilotinib After Imatinib First-Line: A Real-Life Longitudinal Cohort of Patients With Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase. *Br J Haematol* (2018) 180:356–64. doi: 10.1111/bjh.15042
38. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Interruptions, Discontinuations and Switching in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in Routine Clinical Practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol* (2019) 94:46–54. doi: 10.1002/ajh.25306
39. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Noguera-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, et al. Analysis of Cardiovascular and Arteriothrombotic Adverse Events in Chronic-Phase CML Patients After Frontline TKIs. *Blood Adv* (2019) 3:851–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025874
40. Corby A, Planchais M, Beaupere A, Gardembas M, Piot JM, Bourree T, et al. Incidence of a First Cancer Before Diagnosis of Chronic Myeloid Leukaemia and Influence on Patient Outcome: Results From a Single-Center Cohort. *Leucémie myéloïde chronique (biologie clinique). Hématologie* (2014) 20:179–87. doi: 10.1684/hma.2014.0910
41. Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Chebane L, Despas F, et al. Drug-Drug Interactions With Imatinib: An Observational Study. *Med (Baltimore)* (2016) 95:e5076. doi: 10.1097/MD.0000000000005076
42. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centurió I, Pérez-López R, Ayala R, Vall-Llovera F, et al. Drug-to-Drug Interactions of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia Patients. Is it a Real Problem? *Ann Hematol* (2018) 97:2089–98. doi: 10.1007/s00277-018-3413-7
43. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Shih Y-CT, et al. The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors, and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults With Cancer. *Cancer* (2019) 125:1155–62. doi: 10.1002/cncr.31917
44. Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's Systematic Reviews of Validated Methods for Identifying Health Outcomes Using Administrative and Claims Data: Methods and Lessons Learned. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2012) 21(Suppl 1):82–9. doi: 10.1002/pds.2321
45. Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaître M, et al. [The REDSIAM Network]. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2017) 65(Suppl 4):S144–8. doi: 10.1016/j.respe.2017.06.001
46. Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of Imatinib in Patients With Chronic Myeloid Leukaemia Who Have Maintained Complete Molecular Remission for at Least 2 Years: The Prospective, Multicentre Stop Imatinib (STIM) Trial. *Lancet Oncol* (2010) 11:1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3
47. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukaemia (EURO-SKI): A Prespecified Interim Analysis of a Prospective, Multicentre, non-Randomised, Trial. *Lancet Oncol* (2018) 19:747–57. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X
48. *Clinical Trials Register - Search for CML*. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=CML&country=fr&dateFrom=2010&dateTo=2014> (Accessed August 2, 2021).

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Pajiep, Conte, Huguet, Gauthier, Despas and Lapeyre-Mestre. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

SUPPLEMENTARY FILE 1

- To eliminate DermatoFibroSarcoma (DFS): Patients treated with imatinib who do not have a C92 LTD code or C92 hospitalization code (main, related or combined diagnosis) and whose initial imatinib prescription is not from a hematologist and: The initial prescription for imatinib was prescribed by a dermatologist; (and/or) with a diagnosis of "malignant skin tumor" (ICD10 C44); (and/or) having an LTD "malignant skin tumor" (ICD10 C44).
- To eliminate Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): Patients treated with imatinib who do not have a C92 LTD code or C92 hospitalization code (main, related or combined diagnosis) and whose initial imatinib prescription is not from a hematologist and : Having a diagnostic code "malignant tumor of the digestive tract" (C15 to C21, C26.0, C26.0, C26.8, C26.8, C26.9) in PMSI (main, associated or related diagnosis) with the code of a diagnostic and/or therapeutic procedure compatible with biopsy and/or GIST removal (primary tumor or metastasis) for the same hospitalization; (and/or) with an LTD code "malignant tumor of the digestive tract" (C15 to C21, C26.0, C26.8, C26.9).
- To eliminate HyperEosinophilic Syndromes (HES): Patients treated with imatinib who do not have a C92 LTD or C92 hospitalization code (main diagnosis, related or associated) and: having a hospitalization code "hypereosinophilic syndrome" (D47.5) in main or related or associated diagnosis; (and/or) having an LTD code "hypereosinophilic syndrome" (D47).
- To eliminate Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL Ph+): Patients with a primary hospitalization diagnosis of "acute lymphoblastic leukemia" (C91.0); (and/or) patients with a hospitalization-related diagnosis of "acute lymphoblastic leukemia" (C91.0) associated with case-mix coding of "chemotherapy" or "chemotherapy for acute leukemia", (and/or) patients with LTD "acute lymphoblastic leukemia" (C91).
- To eliminate Acute Myeloid Leukemia (AML): Patients with a diagnosis code "Acute Myeloid Leukemia" (C92.0, C92.4, C92.5, C92.6, and C92.8) in hospitalization (main, related, or associated diagnosis).
- To eliminate MyeloDysplastic Syndromes (MDS): Patients with a primary PMSI diagnosis code of "myelodysplastic syndrome" (D46.0 to D46.9), associated with a diagnosis of transfusion (Z513, Z5130, Z5131), and/or a diagnosis of chemotherapy (Z511), and/or patients with LTD "myelodysplastic syndrome" (D46).

SUPPLEMENTARY FILE 2: Table S1: Description of population characteristics and comorbidities (in the 12 months preceding the index date) in incident "CML" subjects identified in the SNDS by the LTD code, 2011-2014, France

Characteristics	N (%)
Number of subjects	2812
Age, years - median (interquartile range)	58 (47-70)
Gender	
Men	1,516 (53,91)
Women	1,296 (46,09)
CMU-C (<i>complementary universal healthcare coverage</i>)	
No	2,598 (92,39)
Yes	170 (6,05)
Comorbidities	
Subjects with at least one LTD in the 12months preceding the index date	2811 (99.96)
Subjects with at least one hospitalization in the 12months preceding the index date	1,815 (65.54)
Charlson comorbidities index (CCI)	
0	2,112 (75.11)
1	152 (5.41)
2	415 (14.76)
>2	133 (4.72)
Individual comorbidities according to CCI	
Cancer (without CML)	420 (15.00)
Peripheral vascular disease	113 (4.02)
Chronic lung disease	78 (2.77)
Myocardial infarction	66 (2.35)
Heart failure	65 (2.31)
Moderate to severe renal disease	64 (2.28)

Mild liver disease	45 (1.42)
Cerebrovascular pathology	40 (1.42)
Connectivity	24 (0.85)
Dementia	23 (0.82)
Diabetes without complications	19 (0.68)
Diabetes with complications	17 (0.60)
Hemiplegia	16 (0.57)
Metastatic pathology	11 (0.39)
Ulcerative pathology	10 (0.36)
Moderate to severe liver disease	3 (0.11)
HIV-AIDS	1 (0.04)

3. Apport et discussion

Cette étude actualise les données épidémiologiques concernant l'incidence de la LMC en France entre 2011 et 2014. Le taux d'incidence estimé est cohérent avec les données épidémiologiques issues des estimations des registres, la variation géographique potentielle mise en évidence avec ces données (incidence plus élevée dans la partie est de la France) n'est pas connue et doit être confirmée par d'autres données. Cette distribution géographique a également été observée dans l'étude Foulon et al en termes de prévalence [111], de même que la prépondérance masculine en termes d'incidence et de prévalence pour toutes les classes d'âge.

Principales limites et stratégies d'utilisation des données du SNDS associées

La nature administrative du SNDS et la structure complexe des données qui en découlent sont associées à des biais ainsi qu'à de multiples difficultés techniques qu'il convient de maîtriser par une connaissance fine de la constitution de ces bases et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable, améliorée et facilitée des données brutes.

Dans ce travail, l'identification des patients incidents est uniquement basée sur un algorithme qui n'a pu être confronté à une validation clinique sur dossiers médicaux. Cependant, il a été conçu à partir d'un groupe de travail constitué de cliniciens oncohématologues et pharmaco-épidémiologistes travaillant sur le SNDS, avec plusieurs étapes de réflexion et de discussion afin de proposer un algorithme de définition de la pathologie et de son caractère incident, en combinant des critères de sélection et d'exclusion imbriqués [110]. Afin de s'assurer de la pertinence de cet algorithme, nous avons procédé à deux approches différentes pour s'assurer de la robustesse de cet algorithme. La première approche a consisté en une analyse du parcours médical et de prise en charge de la pathologie sur un échantillon de patients tiré au sort dans la cohorte constituée par deux cliniciens, afin qu'ils classent les patients comme atteints de LMC probable ou exclu, tout en étant en insu du classement réalisé par l'algorithme de sélection. Au total ; 90% des sujets ont été bien classés (vrais positifs et vrais négatifs). La deuxième approche a consisté à réaliser une analyse de sensibilité pour la description des caractéristiques démographiques et de prise en charge des patients incidents de LMC à partir d'une identification basée sur l'attribution d'une ALD pour LMC (avec une date de début de l'ALD permettant de confirmer le début de la maladie) et exclusion des diagnostics de leucémies aiguës (capturées par le même code ALD). Les résultats sur cette cohorte mettent en évidence un effectif presque de moitié (des données cliniques hospitalières avaient déjà montré que moins de la moitié des patients traités pour LMC bénéficiaient d'une ALD dans cette indication). Au total, cette approche confirmait des caractéristiques sociodémographiques superposables, mais des co-médications plus fréquentes.

Intérêt et limites de l'utilisation du SNDS dans la mesure de l'exposition médicamenteuse

Dans cette étude, l'ensemble des IPK étudiés est délivré en ambulatoire, sur prescription médicale et remboursé par l'assurance maladie, avec des conditionnements prévus pour des traitements pour un mois. Un des inconvénients dans ce domaine serait de ne pas identifier correctement des sujets pris en charge dans le cadre d'un essai clinique (médicament non

traçable dans le SNDS), mais ceci est peu probable puisque dans la période d'identification des cas incidents, nous n'avons pas identifié sur Clinicaltrial.gov d'essai clinique avec recrutement en France pour des patients nouvellement diagnostiqués et pour un traitement de première ligne. A notre connaissance, aucune étude à l'échelle nationale et en population générale n'a décrit les choix de prise en charge (l'imatinib reste le médicament le plus utilisé, en première ligne et en durée d'exposition, même si presque 30% des patients ont changé d'IPK dans leur première année de prise en charge). Ces données confirment avec les données les plus récentes de la littérature internationale [137,138].

L'analyse de ces données conforte notre hypothèse de recherche, les patients incidents pour une LMC présentent d'autres comorbidités au moment de la prise en charge de leur pathologie hématologique, et en parallèle reçoivent le plus souvent de façon chronique de nombreux médicaments. Ainsi, près de la moitié sont traités par des inhibiteurs de la pompe à protons, un tiers reçoivent des médicaments antihypertenseurs, des benzodiazépines, des analgésiques opioïdes, ou des antiagrégants plaquettaires, un quart sont exposés à des statines, et 10% des antidépresseurs. Ce niveau d'utilisation confirme les résultats observés dans d'autres études récentes [110,112,139].

4. Valorisation

- Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Pajiep M, Conte C, Huguet F, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients with Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France. *Front Oncol.* 2021 ;11 :675609.

doi : 10.3389/fonc.2021.675609; impact factor : 6,244

- Et d'un poster au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) présenté en juin 2021 :

PS-195: M. C. Pajiep Tchabda, C. Conte, F. Vayr, F. Huguet, M. Gauthier, F. Despas, M. Lapeyre-Mestre, Modalities of management by Protein kinase inhibitors of incident patients with chronic myeloid leukemia in France, 15-16 Juin 2021. E-congrès SFPT 2021

DEUXIEME PARTIE : Interaction médicamenteuse potentielle avec les IPK chez les patients LMC en France

1. Rationnel et contexte

La chronicisation conséquente de la LMC et de son traitement entraîne des préoccupations accrues concernant l'observance du traitement et les interactions médicamenteuses. Les interactions résultant de certaines associations médicamenteuses peuvent être responsables de complications aboutissant à une hospitalisation, voire au décès. Il existe à l'heure actuelle peu de données sur la fréquence et la pertinence réelle des interactions médicamenteuses (IM) liés au traitement par IPK chez les patients LMC [140].

Pour l'analyse des interactions médicamenteuses potentielles (IMP), nous avons utilisé la méthode mise au point dans le cadre d'un projet visant à analyser les IMP à l'échelle de la population française à partir de cas d'étude représentés par 6 exemples d'interactions potentielles [141]. Ce projet a été mené sur l'EGB, et sans attention particulière à une catégorie de patients, mais le modèle développé peut être appliqué à d'autres situations, notamment lorsque les médicaments sont traçables dans le DCIR. La première étape a consisté à identifier le traitement spécifique par IPK au sein de la cohorte, en appliquant la méthode préalablement adaptée au repérage des patients atteints de myélome multiple dans le SNDS [142].

Afin d'étudier les interactions associées à la prise d'IPK dans l'année suivant l'inclusion dans l'étude, nous avons procédé à la sélection de patients parmi les 4401 sujets LMC qui avaient au moins un an de suivi après la première délivrance d'IPK et au moins 2 délivrances distinctes d'IPK pendant cette année de suivi. Cette sélection a abouti à l'inclusion de 3935 patients. Nous avons utilisé la méthode développée dans l'analyse des interactions en population générale. Les IPK ont été considérés comme les substances « objets », et les médicaments listés dans le thésaurus des interactions et/ou le résumé des caractéristiques de produits (RCP) ont été définis comme substances « précipitantes » [141]. Dans une approche conservatrice, a été considérée comme interaction médicamenteuse potentielle (IMP) par co-prescription toute prescription d'une substance précipitante réalisée le même jour que l'IPK (objet). La deuxième approche était celle d'une situation d'IMP par co-médication, correspondant à la prescription d'une substance précipitante dans les 30 jours suivant la prescription de l'IPK. Dans une étape préalable, il a été nécessaire de reconstituer de façon longitudinale l'exposition aux IPK après l'initiation, et de repérer les éventuelles interruptions temporaires ou définitives de traitement, et les switches éventuels entre médicaments IPK.

L'objectif de cette deuxième étude était donc de déterminer la fréquence des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) liés aux IPK et au cours de la première année de traitement dans une cohorte de patients atteints de LMC, ainsi que leur gravité et leurs conséquences pharmacologiques potentielles. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à cette situation d'IMP et de décrire leurs conséquences potentielles en termes de mortalité, d'hospitalisation et de switch en les comparant à une population sans IMP.

2. Article

Drug-drug interactions of protein kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia patients: A study using the French health insurance database

Marie PAJIEP^{1, 2}, Maryse LAPEYRE-MESTRE^{1, 2, 3}, Fabien DESPAS^{1, 2, 3}

¹Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France, ²Université Toulouse III Paul Sabatier, France, ³INSERM CIC1436 CIC Toulouse, France

Corresponding author : Marie PAJIEP

Address : Service de pharmacologie médicale et clinique, laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, faculté de médecine, Université de Toulouse III, 37, Allées Jules-Guesde, 31000 TOULOUSE, France

Phone : +33 5 61 14 59 78 – Mobile : +33 6 11 91 68 38

Email: marie-christelle.pajiep-tchapda@univ-tlse3.fr

Abstract

Purpose: The introduction of protein kinase inhibitors (PKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) has considerably improved prognosis of the disease, but has also demonstrated a great potential for drug-drug interactions (DDIs). Using the French health insurance databases, we aim to investigate the frequency and consequences of potential drug-drug interactions (pPKI-DIs) between PKIs and concurrent medications (supportive or comorbidity drugs) in CML.

Methods: A retrospective cohort study has been performed among patients with CML identified in the French healthcare database from 2010 to 2016. A pPKI-DI is defined as the presence of drugs listed as “interacting” on the same day as PKI dispensing (co-dispensing), or in its coverage period (co-medication) during the first year of follow-up.

Results: We included 3480 patients; amongst these 1429 (41%) had a co-dispensing pPKI-DI and 2153 (62%) had a co-medication pPKI-DI. The median number of concomitant medications was 4 (range 2-7). 50% of the pPKI-DIs were “to be taken in account”, and 17% were “not recommended”. The PKI with the most interactions was imatinib (78% and 75% respectively), and additional common drug classes included statins, benzodiazepines and anti-secretory agents (including proton pump inhibitors). Multivariate analysis demonstrated that the use of a higher number of additional drugs, comorbidities at baseline, high number of prescribers and higher ages were potential risk factors. Nilotinib and dasatinib showed a tendency towards a higher risk of pPKI-DI compared to imatinib. Despite some PKI-DI were potentially clinically relevant (“not recommended”), we did not find any significant association with death, hospitalisation for adverse drug reactions, and switch.

Conclusion: These findings should increase awareness to help reduce the prevalence of PKI-drug interactions, and thereby better management of CML patients.

KEY WORDS: protein kinase inhibitors, drug-drug interactions, chronic myeloid leukemia

I. Introduction

Since the 2000s, PKIs mainly targeting the tyrosine-kinase activity of the BCR-ABL1 oncoprotein have been used increasingly in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) [1]. Their advent has changed the prognosis of CML from hospital management in a life-threatening context to ambulatory management in patients whose average survival is now only slightly different from that of the general population [1–3]. The use of these drugs (all oral) is therefore systematic in any newly diagnosed case of CML [4]. A recent study describing characteristics of incident cases in France revealed that this is an aging population with other co-morbidities at the time of the management of their hematological disease, and chronically in receipt of numerous medications [5]. These findings raise concerns about this polypharmacy, including lack of treatment adherence, or Drug-Drug Interactions (DDIs) [6,7]. In fact, the theoretical clinical impact of these potential DDIs has been described in some publications [8,9].

Drug interactions can be classified into pharmacodynamics and pharmacokinetic interactions. Pharmacodynamics' interactions refer to an interaction in which active compounds change each other's pharmacological effect on the same target. This effect can be synergistic, additive, or antagonistic. Pharmacokinetic interactions refer to an alteration in the absorption, distribution, metabolism, or excretion of drugs [10–12].

PKI-related drug interactions most commonly occur when pH-dependent absorption is impaired (co-administration with H₂ antagonists, proton pump inhibitors or other acid suppressive therapies), or when drug metabolism is altered either by the PKIs themselves or other interacting medications [13–15]. PKIs are both substrates and inhibitors of hepatic microsomal enzyme systems involved in drug metabolism, most notably through the CYP3A4 enzyme. CYP3A4 is the main CYP enzyme and is responsible for the metabolism of more than half of all drugs. For this reason, another drug concomitantly used with a PKI is likely to affect PKI metabolism via the CYP3A4 isozyme [16]. Use of PKIs with other drugs that decrease absorption or induce metabolism of PKI may result in sub-therapeutic levels and bring about a decrease in PKI effect [17–19]. On the other hand, drugs that inhibit the PKI metabolism may also cause supra-therapeutic drug levels and toxicity [20–23]. PKIs themselves could modify the metabolism of other drugs, which can lead to a loss of therapeutic effects in these co-medications or can increase the risk of adverse drug reactions or toxicity in these other drugs [24,25].

Because few data are available about the clinical impact of these potential interactions [26–29], the main objective of this study was to determine the frequency of potential PKI-drug

interactions (pPKI-DIs) during the first year of treatment among a cohort of CML patients. Secondary objectives were to identify the factors associated with this situation of potential PKI-DIs and describe their potential consequences in terms of mortality, hospitalization for adverse drug reactions and switch of PKI.

II. Materials and Methods

a. Data sources

Data was extracted from the French health system database – SNDS (*Système National des données de Santé*) that covers almost 98% of the French population. The SNDS has been widely used to conduct large epidemiologic studies and further information regarding its organization has already been described elsewhere, specifically in the field of oncology [30–34]. The database contains comprehensive individualized and anonymous data on the demographic characteristics of subjects (age, sex, coverage by the CMU-c, a complementary universal health coverage system for people with low incomes) and eligibility for full reimbursement of health care expenses related to long-term diseases (LTD) (in French “Affections de Longue Durée”). The LTDs which are eligible for full coverage by the insurance system can be identified using International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10), codes. Data concerning hospital episodes, including diagnoses (ICD-10 coded), are also available. Only information on drugs prescribed and reimbursed by the French health system is recorded in the SNDS, thus excluding drugs that are not reimbursed, dispensed during hospitalization, or sold over the counter. Information includes the name and dosage of drug, the date of dispensing, the quantity of the drug dispensed, and the quality of the prescriber (anonymously identified) for all reimbursed drugs. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [35].

b. Patient selection

We used a population-based cohort of all French incident CML adult patients initiating a treatment with one of the PKIs approved in France for CML (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib) between 1 January 2011 and 31 December 2014. Characteristics of this cohort have been previously published [36,37]. All patients in the cohort had a 12-months observation period before inclusion in the cohort, and were followed up to 12 months after cohort entry. For the purpose of identifying potential PKI-DIs in this study, we only retained patients with a sustained exposure to PKIs defined as following: :

- At least 2 different dispensing of any PKI (one initial + one extension) within one year after the initial dispensing,
- With a delay between the 2 dispensing of less than 30+10 days (for drug packages of PKI including 30 tablets) or 90+10 days (for drug packages including 90 tablets).

c. Exposure to potential PKI-Drug interactions

Potential interactions between PKIs and other drugs were defined according to the Summary of Product Characteristics (SPC) [38] for each PKI [39–43]. This SPC information was completed by information provided by the compendium elaborated by the French Medicines Agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM). This document entitled “Thesaurus of interactions” and updated yearly (last updated October 2020) [44], lists the DDIs that are considered clinically meaningful either on a drug class level or an individual drug level according to the ATC classification. [45]. This thesaurus provides all French health professionals with an official source of information about the main clinically meaningful DDIs (i.e., about 50,000 pairs of drugs), with specific warnings on the adverse effects they can cause and recommendations for their management. Drug-drug interactions (DDI) are classified into four categories:

- “Contraindicated combinations”: These are absolute and must not be transgressed.
- “Not recommended combinations”: These should be avoided in most cases, except after careful consideration of the benefit/harm balance. They require close monitoring of the patient.
- “Precaution for use”: The association is possible provided that, the recommendations to prevent the occurrence of interactions (dose adjustment, clinical reinforcement, biological monitoring, ECG, etc.) are respected, especially in early treatment.
- “Combinations to be taken into account”: A risk of drug interaction exists. It usually corresponds to an addition of adverse effects. No practical recommendations can be proposed. The physician should assess the appropriateness of the combination before prescribing.

DDIs of PKIs indicated for CML as listed in the SPC and/or the thesaurus and their expected pharmacological consequences are summarized in supplementary file 1. The period of exposure to one PKI was assumed to begin on the first day of PKI dispensing and to end on the 30th or 90th day (depending on whether the drug packaging contains 30 or 90 tablets) following the day of dispensing. Successive uninterrupted dispensing of one PKI is defined as an episode of continuous treatment with a single PKI, interrupted by the end of follow-up

(one year), or by the end of treatment (more than 30 or 90 days) after the last dispensing of the PKI, or by a switch to another PKI.

Co-medications other than PKIs were assessed from the first day of PKI dispensing to the end of follow-up. These concomitant drugs were examined as potential sources of PKI-DI. A potential drug interaction with a PKI was defined by superimposing a period of exposure to PKIs with an exposure to drugs with a potential to interact with them over at least 1 day (Co-medication PKI-DI). Among the episodes of exposure to PKI-DI, we reported the proportion of episodes with co-dispensing, i.e., where the PKI and the interacting drug were dispensed on the same day. An example of the different situations (co-medication and co-dispensing) is given in figure 1.

d. Consequences of PKI-DI

Events potentially related to the impact of PKI-DI considered in the study were death (all causes), hospitalization for adverse drug reactions (identified by the following ICD-10 codes: Y57; Y43; Y880; T78; T887; Z036) and change to another PKI (when a patient switched from one PKI to another during follow-up).

In order to investigate if PKI-DI were associated with each of these outcomes, we performed 3 specific nested case-control comparisons, for death, hospitalization for adverse drug reactions and change to another PKI. From the cohort, we identified cases defined as patients who died during the follow-up, patients at the time of the first hospitalization for adverse drug reactions, and patients with a first change of PKI. For each of these cases, we selected 2 controls from the cohort, matched on sex, age (± 5 years), duration of follow-up, without the corresponding event at the time of the matching.

e. Statistical analysis

The characteristics of the cohort were described using common parameters: mean $\pm$ standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR) for continuous variables and frequency with percentages for qualitative variables.

Characteristics of pPKI-DI

The frequency of the potential PKI-DI was estimated during the first year of follow-up. The data presented were those related to co-medication PKI-DI (co-dispensing data was presented as sensitivity analysis).

Factors associated with at least one pPKI-DI were investigated through a model of logistic regression. Potential relevant variables considered in univariate analysis were age at inclusion (continuous), sex, coverage by CMU-c, index of comorbidities at baseline (identified in the 12 months before inclusion) through the Charlson Comorbidity Index (CCI) [46,47], PKI

involved in the interaction, number of concomitant drugs used during the PKI treatment (i.e. additional drugs used by patients apart from PKI) and number of different prescribers during the PKI treatment. The largest group was taken as the reference (ref.) for independent variables with more than two groups. Variables with a P-value of < 0.20 were entered into a multivariate logistic regression model. Interactions were investigated using the log likelihood ratio test. The goodness-of-fit of the logistic models was assessed using the Hosmer–Lemeshow test and the Akaike information criteria. Collinearity was verified by Spearman correlation among explanatory variables. A significance level of 0.05 was retained.

- *Consequences of PKI-DI*

Frequencies of the 3 events observed during the first year following inclusion were displayed among patients with at least one PKI-DI, patients with at least one “not recommended” PKI-DI and patients without any PKI-DI;

For nested case control comparisons, association between each event (mortality all causes, hospitalization for adverse drug reactions and change) and any PKI-DI or “Not recommended” PKI-DI during the month preceding the event were evaluated through multivariable conditional logistic regression models. Co-variables retained in the 3 models were CCI at inclusion, number of different co-medications, number of different prescribers, PKI used and for the death event we add adjustment on hospitalization of patient in the month preceding the death. Adjusted mOR (matched odds-ratio) and their 95% confidence intervals (CI), were calculated from the parameter estimates of the conditional logistic regression models at a 0.05 significance level.

Analyses were performed using the SAS LOGISTIC Procedure of the SAS[®] 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

III. Results

Patient characteristics

Among the 3633 incident French CML patients newly treated with PKI between 1 January 2011 and 31 December 2014 in France, 3,480 patients met the inclusion criteria with at least two consecutive PKI dispensed in the first year of follow-up. The median age was 61 years (range 48 -71), with a male/female (M/F) ratio of 1.2, and one quarter of the patients (n=748) had at least one other comorbidity than CML at baseline (Table 1). The median duration of follow-up was 11 (range 10-11.5) months. During the time of the study, 473 patients (14%) switched to another PKI, and 96 patients (2.6%) died. Most patients (n=3409, 98% of the cohort) were using another drug along with PKI, the median number of concomitant medications was 2 (1-3) at the beginning of PKI treatment and 14 (8-21) over the first year of follow-up. Paracetamol (61%) and proton pump inhibitors (PPIs) (46%) were the most frequently used drugs during the first year of follow-up.

Potential PKI-drug interactions (pPKI-DI)

Sixty-two percent of patients (n=2153) presented at least one pPKI-DI, of whom 352 (10%) patients had only one pPKI-DI. A total of 20,275 episodes of pPKI-DI involving 93 different drugs were detected during one year, corresponding to a median number of pPKI-DIs (IQR) per patient of 17 (10-27). The most frequent pPKI-DIs were classified as “To be taken into account” (n=10216, 50%), followed by 6629 (33%) “Precaution for use” and 3432 (17%) “Not recommended”. No “Contraindications” pPKI-DI was observed. With regards to offending PKI agents, imatinib (15199, 75%) was the most frequently involved, followed by nilotinib (3496, 17%), dasatinib (1578, 8%) and bosutinib (2, 0.01%). The most frequently implicated pharmacological classes potentially interacting with PKIs were benzodiazepines (n=7163, 35%), statins (n=5672, 28%), and anti-secretory agents (proton pump inhibitors, and histamine 2 receptor antagonists) (n=2156, 11%), respectively (table 2).

Concerning the analysis of co-dispensing data, 1429 patients (41%) presented at least one potential PKI-DI with similar characteristics compared to co-medications (supplementary file 2).

Factors associated with potential PKI-DI

Increasing age, male sex, CCI, number of different co-medications, and number of prescribers were significantly associated with pPKI-DI, as well nilotinib and dasatinib compared with

imatinib (table 3). Similar results were observed with co-dispensing PKI-DI (supplementary file 3).

Outcomes of pPKI-DI

Table 4 presents the frequency of each outcome in patients with at least one co-medication pPKI-DI, in patients with not recommended pPKI-DI and in patients without any pPKI-DI. Among the 66 patients who were hospitalized for an adverse drug reaction, the most common diagnoses at hospitalization were adverse reactions without precision (CIM-10 Y433/ CIM-10 T887) (20), hematological disorders (10), cutaneous disorders (9), hepatic/pancreatic disorders (7), cardiac disorders (5), general alteration disorders (5), muscular disorders (3), renal disorders (2), and infectious disorders (2). Imatinib (86%) was the most frequently observed PKI for these hospitalized patients, whereas the most frequent comedications were statins (23%), benzodiazepines (23%) and oral anticoagulants (22%).

Among the 104 patients who died during the first year of follow-up, 62 patients were hospitalized in the month preceding the death. The most common main diagnoses at hospitalizations were palliative care (14%), medullar aplasia (6%), pleural effusion (5%), chronic myeloid leukemia (4%) and congestive heart failure (4%). The main associate diagnoses were palliative care, CML and high blood pressure.

Similar observations appeared when comparing co-dispensing pPKI-DI patients with patients without any pPKI-DI (supplementary file 4).

The nested case control comparison included 104 patients who died during the follow up and their 208 controls, 66 patients with a first hospitalization for an adverse drug reaction and 132 matched controls, and 473 patients with a first change of PKI and 946 controls. We did not find any significant association with PKI-DI (table 5). The same results were obtained by considering only exposure to “not recommended” PKI-DI (death all causes, $mOR_{adj}= 0.11$; 95% CI [0.01 – 1.05]; hospitalization for adverse reaction, $mOR_{adj}= 0.92$ [0.36 – 2.35], switch $mOR_{adj}= 1.09$; [0.52 – 2.26]).

IV. Discussion

In this French population-based cohort of 3480 incident CML patients, almost all of them were using at least one additional drug along their treatment with PKI in the first year of follow-up. Consequently, potential DDIs are very frequent with PKIs, concerning 62% of patients. Fortunately, contraindicated PKI-DI was not observed, half of PKI-DI was “to be

taken into account and 17% as “not recommended”. These potential DDI were associated with aging, male sex, comorbidities, polypharmacy, and number of different prescribers. Despite some PKI-DI were potentially clinically relevant (“not recommended”), we did not find any significant association with death, hospitalization for adverse drug reactions, and change of PKI in the first year of follow-up.

The frequency of potential PKI-DI observed in this study was in the same range than that observed in previous studies performed among clinical series or from electronic healthcare database samples [26,28,29,48]. In a study focusing on DDI with imatinib identified in a drug reimbursement database at a regional level between 2012 and 2015 (south west of France), 89% of treated patients were exposed to a potential interaction, involving mainly paracetamol, omeprazole, dexamethasone, and levothyroxine. In the same period, analysis of adverse drug reactions reported to the pharmacovigilance center for the corresponding geographical area identified 25 individual safety reports with imatinib, of which 10 could be related to a DDI between imatinib and PPI (n=7), atorvastatin, paracetamol and levothyroxine (n=1 for each drug) [26]. Osorio et al. identified 60% of 105 CML patients in 15 Spanish oncology centers with a potential PKI-DI; the main drugs involved being proton pump inhibitors, statins, and antidepressants. Twenty percent of these potential PKI-DI could induce a decrease in PKI efficacy and 1% an increased PKI toxicity. Finally, a DDI-related clinical effect (toxicity and/or lack of efficacy) was suspected in only five patients (4.7%) [28]. Among a case series of 310 patients treated by several PKI between 2007 and 2017 (for several hematologic or oncologic diseases), 47% were exposed to a potential PKI-DI, with 3% of contra-indicated interactions [29]. One third of the patients was treated with imatinib and in that study, imatinib was the PKI the most frequently involved, and most frequently interacting additional drugs were antibiotics and PPI. The prevalence of exposure to acid suppressant drugs was investigated in the large US Market Scan database and found that 22% of CML patients were exposed to PPI, leading to potential PKI-DI [46]. As observed in other studies, aging, comorbidities, and polypharmacy were expected as factors associated with pPKI-DI, as well exposure to dasatinib or nilotinib compared with imatinib [28,29].

To the best of our knowledge, this is one of the few studies in which the clinical impact of potential PKI-DI was investigated. When we analyzed the 66 patients hospitalized for adverse drug reactions, we identified some specific adverse events such as hematological disorders (medullar aplasia), hepatic disorders, pleural disorders or muscular disorders (myopathy). Considering the 72 patients hospitalized one month before their death, hospitalization for

palliative care or CML management can be part of the progression/degradation of the disease; while management for medullar aplasia or pleural effusion and heart failure can be seen as complications or adverse drug effects. Despite the high prevalence of potential PKI-DDI, we did not found any association between exposure to these PKI-DI and adverse outcomes. Conversely, a potential PKI-DI was associated exposure to second line PKI compared to imatinib. These findings seem consistent since other expected factors were associated with the investigated outcomes: the risk of hospitalization for adverse drug reactions was independently associated with dasatinib and nilotinib compared with imatinib as observed in other studies [37,49,50]. We did not find any association between PKI-DI and switch of PKI, which could be considered partly as a proxy of a lack of efficacy. We considered a potential PKI-DI with at least of day of overlap, and in the case-control comparison, we investigated the exposure to this PKI-DI within the month before the index date, whatever the dose of each drug and the duration of overlap. Because the uncertainty of dose intake in the database, we have not explored further. A study based on data from SEER-Medicare database for the years 2007-2012 has found that the interaction between PPI and PKI significantly decreased the 90 days and one year survival but was not associated with discontinuation of PKI [18]. In that study, the authors defined the PKI-DI for an overlap of at least 30 days between PKI and PPI. Finally, because we did not identify any contraindicated interactions in this study, and because “not recommended” PKI-DI were not frequent, we can hypothesize that health professionals in charge of CML patients are aware of the risk of DDI in the context of chronic use of PKI, and that they take precautions with an adapted monitoring and an individual appraisal of the benefit-risk balance when prescribing these drugs.

Our study presents several limitations. First, this is an observational cohort study based on electronic health care data, with a lack of detailed clinical or biological data. All PKI-DI are theoretical and have been determined using the European SPC and in the ANSM Thesaurus, as these two sources are the most widely available to clinicians in our setting, and the information they provide is often the base for the way DDIs are managed in clinical practice. Consultation of different databases and interpretation of the available evidence on a case by case basis by an expert in pharmacology may be the best option, whenever possible.

The French SNDS has already been efficiently used in several pharmacoepidemiological studies in the field of oncology [33,34,36,51]. The use of SNDS has several benefits, such as power and representativeness as the sample size is so large [32]. It also covers practically the entire population of France (including those whose income is insufficient to pay for their own

medication). However, as other health insurance database, SNDS does not record all drugs dispensed during hospitalization, nor not reimbursed or sold over the counter (e.g., St. John's wort). Therefore, the number of drugs taken by the CML patients may have been underestimated. Conversely, there might be an overestimating factor, as we are not sure that the patients included in the study really took the prescribed drugs. In addition, we described "potential" DDI because it was not possible to know if prescribers have taken any precautions to avoid them (measurement of plasma levels, dose adjustment, biological monitoring, and so on).

We investigated PKI-DI as a whole, whereas it could have been interesting to focus on specific outcomes of interactions with specific drugs, such as statins and muscle damage or PPI and PKI lack of efficacy. For the first example, we did not identify any ICD-10 code suggesting muscle damage among the 66 patients hospitalized with an adverse drug reaction. For the later example, without any clinical and biological data about CML, it was not possible to investigate a lack of clinical efficacy. Finally, at the time of the data extraction, we did not have access to causes of death, which could be a proxy of treatment failure.

V. Conclusion

Our study is one of the few which analyze the frequency and consequences of DDI with PKI for the treatment of CML in the French CML population. This study underlines the high prevalence of potentially PKI drug interactions in patients newly treated for CML in France. The use of PKI on a chronic way in patients with other comorbidities increases the risk of potential interactions because of polypharmacy in this population. Despite this high prevalence of potential PKI-DI, the risk of adverse drug reactions, change of PKI, or death remains low. The outputs of this study are intended to increase knowledge and raise awareness on the contribution to therapy of comorbidities in the occurrence of potential drug interactions with PKI, and their potential to cause pharmacologically relevant effects, and moreover clinically relevant adverse effects.

KEY POINTS

- Although oral administration of PKIs in CML treatment is an advantage, long-term use increases potential drug-drug interaction risk.
- The frequency of potential PKI-drug interactions (pPKI-DIs) and their consequences was assessed during the first year of treatment among a cohort of CML patients identify in the French national health insurance system.
- The prolonged use of PKI for CML treatment potentially increases PKI-drug interaction risk. Nevertheless, most of these pPKI-DI were non-severe (“to be taken into account”) and could possibly have appeared with the individual drugs alone.
- Despite some PKI-DI were potentially clinically relevant (“not recommended”), we did not find any significant association with death, hospitalization for adverse drug reactions, and switch.

ETHICS STATEMENT

All ethical authorizations were obtained (*Institut des Données de Santé* approval, no. 165, November 24, 2015; *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* autorisation, no. DE-2015-119, December 24, 2015). The data recorded in this study was processed in accordance with French Data Protection Act No. 78-17 of 6 January 1978, amended by Act No. 2004-801 of 6 August 2004.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MLM and FD conceived the study. MP participated in the study design, data management and statistical analysis plan. MP performed analysis and wrote the first draft. All the authors interpreted results and validated the manuscript's content. MLM is the scientific guarantor for the study. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Ms Aurore Palmaro for her help in preparing the project; and Mr Medhi Gabbas, datascientist at the Caisse Nationale d'Assurance Maladie (French Insurance System) for data extraction.

FUNDING

This study was performed in an academic setting in the context of MP's PhD. The study was supported by a grant from the Institut National du Cancer (INCA) (Projets libres de recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique) grant number SHSESP17-055.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Table 2. Characteristics of the study population

Characteristics	N (%)
Number of subjects	3,480
Age, years - median (interquartile range)	61 (48-71)
Sex	
Men	1,909 (55)
Women	1,571 (45)
Complementary universal healthcare coverage status (CMU-c)	
No	3,224 (92.64)
Yes	211 (6.06)
Comorbidities	
Charlson comorbidity index (CCI)	
0	2,599 (74.68)
1	329 (9.45)
2	302 (8.68)
>2	250 (7.19)
Individual comorbidities according to CCI	
Cancer (not including CML)	402 (12)
Chronic lung disease	336 (10)
Diabetes without complications	306 (9)
Metastatic pathology	118 (3)
Peripheral vascular disease	89 (2.6)
Moderate to severe renal disease	87 (2.5)
Diabetes with complications	65 (2)
Myocardial infarction	62 (2)
Heart failure	59 (2)
Cerebrovascular pathology	47 (1)

Dementia	32 (1)
Mild liver disease	23 (1)
Connectivity	20 (1)
Hemiplegia	18 (0.5)
Ulcerative pathology	19 (0.5)
Moderate to severe liver disease	5 (0.1)
HIV-AIDS	6 (0.2)

PKI used at inclusion

Imatinib	2823 (70.8)
Nilotinib	748 (18.8)
Dasatinib	413 (10.3)
Bosutinib	4 (0.1)
Ponatinib	0

No. of drugs used per patient per month, median (range)	4 (2-7)
--	---------

Supplementary drugs used with PKI during the first year of follow-up

paracetamol	2,117 (61)
proton pump inhibitors	1,619 (46)
antihypertensive agents	1,465 (42)
allopurinol	1207 (35)
benzodiazepines	1101 (32)
NSAIDs	1097 (31)
opioid analgesics	1030 (30)
intestinal motility stimulants	926 (27)
glucocorticoids	884 (25)
antithrombotic	786 (23)
statins	726 (21)
vitamin D	710 (20)

potassium	390 (11)
antidepressants (SSRI)	387 (11)
levothyroxine	331 (10)
oral antidiabetics	268 (8)
Antihistaminic H2	46 (1.4)

NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs – SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor

Table 3. Concomitant drugs involved in potential co-medication PKI-drug interactions and expected consequences

Specific agent	N (%)	Source of interaction	Type of interaction	Potential consequences
Total interaction event	20275 (100)			
atorvastatin	1898 (9)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
rosuvastatin	1567 (8)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
alprazolam	1364 (7)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of alprazolam
zolpidem	1302 (6)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of zolpidem
fluindione	1257 (6)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Risk of bleeding
bromazepam	1177 (6)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of bromazepam
zopiclone	1151 (6)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of zopiclone
simvastatin	1006 (5)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
pravastatin	911 (4)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
esomeprazole	769 (4)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
lorazepam	661 (3)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of lorazepam
amiodarone	554 (3)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity and Risk of QT prolongation
oxazepam	519 (3)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of oxazepam
omeprazole	513 (3)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
fentanyl	474 (2)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of fentanyl
prazepam	432 (2)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of prazepam
diltiazem	390 (2)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
pantoprazole	349 (2)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
verapamil	329 (2)	SPC and	Not	Increased PKI toxicity

		Thesaurus	recommended	
ketoconazole	264 (1)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
econazole	242 (1)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
clorazepate	208 (1)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of clorazepate

SPC: summary of product characteristics

Table 4. Baseline factors associated with a potential PKI-drug interaction (co-medication) in incident CML patients during the first year of follow-up. Results are presented as odds ratios (OR) with their 95% confidence interval.

	Crude OR (95% CI)	p value	Adjusted OR (95% CI)	p value
Age (continuous)	1.03 (1.03 – 1.04)	<0.0001	1.02 (1.02 – 1.03)	<0.0001
Sex (male as reference)	1.41 (1.23 – 1.62)	<0.0001	1.29 (1.05 – 1.59)	0.01
Complementary universal healthcare coverage status (No as reference)	0.63 (0.47 – 0.83)	0.001	1.05 (0.7 – 1.59)	0.80
Charlson Comorbidities Index (CCI)				
0	Ref.		Ref.	
1-2	1.87 (1.54 – 2.26)	<0.0001	1.63 (1.22 – 2.17)	0.0009
>2	1.96 (1.46 – 2.62)	<0.0001	1.71 (1.11 – 2.62)	0.01
PKI used				
Imatinib	Ref.		Ref.	
Nilotinib	1.28 (1.06 – 1.54)	0.01	1.72 (1.30 – 2.29)	0.0002
Dasatinib	1.39 (1.07 – 1.81)	0.01	1.59 (1.08 – 2.32)	0.02
Number of concomitant medications used	1.22 (1.16 – 1.29)	<0.0001	1.21 (1.14 – 1.28)	<0.0001
Number of prescribers	1.28 (1.21 – 1.35)	<0.0001	1.14 (1.06 – 1.23)	0.0007

Adjusted analysis included (age, sex, CCI, PKI used, number of concomitant medications and number of prescribers since they all had a $p > 0.2$ in the univariate analysis).

Table 5. Frequencies of surrogate markers of the impact of potential PKI-DI in patients with at least one co-medication pPKI-DI, those with at least a ‘not recommended’ PKI-DI and patients without any PKI-DI during the first year of follow-up. Comparisons were made between all patients with pPKI-DDI and without PKI-DI and between patients with not recommended PKI-DI and without PKI-DI

	All Patients with any pPKI-DI (n=2153)	Patients with “Not recommended” pPKI-DI (n=502)	Patients without any pPKI-DI (n=1327)
Death all-causes	82 (4%) ‡	27 (5%) ‡	22 (2%)
Hospitalisation for adverse drug reactions	52 (2%) +	18 (3%) ‡	14 (1%)
Change to a second-line PKI (switch)	352 (13%) ‡	89 (11%)	121 (9%)

‡ p<0.01; + p<0.05

Table 6. Results of the multivariate conditional logistic regression models for three events: death all causes, adverse drug reaction (hospitalisation) and switch, in three nested case-control comparisons. Association between these events and any PKI-DI, or “not recommended” PKI-DI in the month before index date was estimated by the calculation of a matched odds ratio (mOR) and its 95% confidence interval (CI), adjusted on type of PKI used, number of comorbidities in the Charlson Comorbidities Index (CCI), number of prescribers.

	Death (all causes)	Controls	Adverse Drug Reaction	Controls	Switch	Controls
Number of patients	104	208	66	132	473	946
	mOR _{adj} [95% CI]		mOR _{adj} [95% CI]		mOR _{adj} [95% CI]	
PKI-DI	0.29 [0.06 – 1.5]		1.2 [0.6 – 2.4]		1.06 [0.7 – 1.6]	
PKI Imatinib (reference)	1		1		1	
Dasatinib	0.25 [0.06 – 0.98]		4.01 [1.3 - 12.8]		26.8 [13.7 – 52.2]	
Nilotinib	0.86 [0.15 – 4.99]		1.8 [0.6 – 5.2]		4.6 [3 – 7.2]	
CCI	1.2 [1.05 – 1.37]		1.02 [0.9 – 1.09]		0.85 [0.78 – 0.92]	
Number of prescribers	0.54 [0.33 – 0.91]		0.9 [0.7 – 1.2]		1.16 [1.02 – 1.32]	

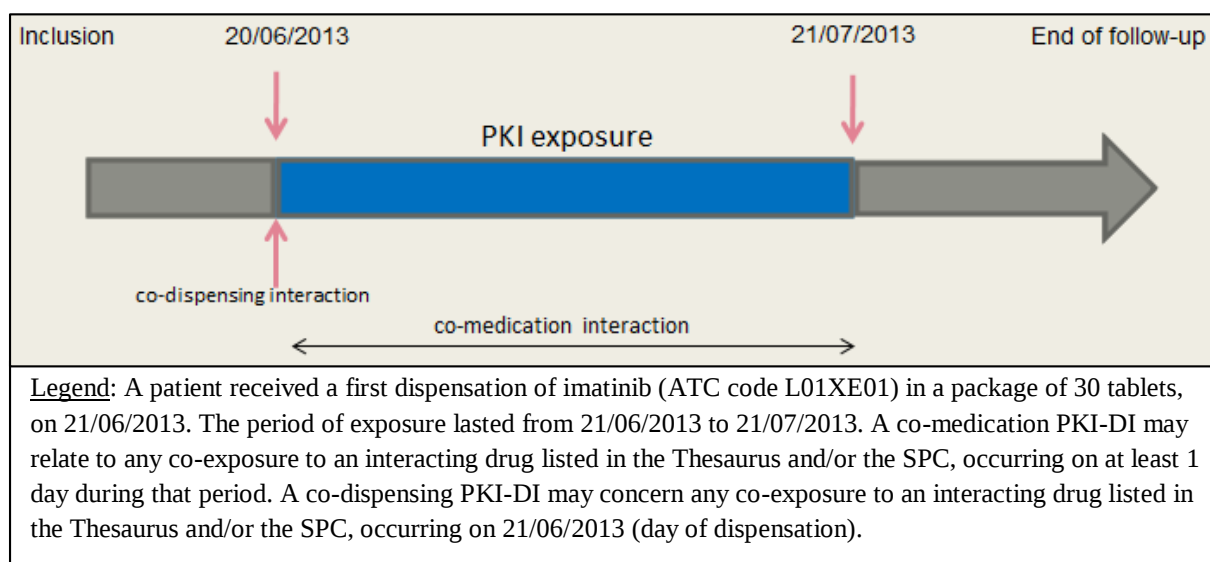


Figure 13 : Graphical representation of different situations of PKI-drug interactions for a patient (co-medication and co-dispensing)

REFERENCES

1. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1545-1553. doi:10.1002/ijc.29889
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
3. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
5. Pajiep M, Conte C, Huguet F, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France. *Front Oncol*. 2021;11:675609. doi:10.3389/fonc.2021.675609
6. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):117-142. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.007
7. Das S, Behera SK, Xavier AS, Dharanipragada S, Selvarajan S. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect Clin Res*. 2019;10(2):62-66. doi:10.4103/picr.PICR_55_18
8. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e315-326. doi:10.1016/S1470-2045(13)70579-5
9. Hussaarts KGAM, Veerman GDM, Jansman FGA, van Gelder T, Mathijssen RHJ, van Leeuwen RWF. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835918818347. doi:10.1177/1758835918818347
10. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):546-558. doi:10.1038/nrc1887
11. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):241-253. doi:10.1111/bcp.12496
12. Tian X, Zhang H, Heimbach T, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview of Nilotinib, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1533-1540. doi:10.1002/jcph.1312
13. Gelderblom H, Köhne CH, Launay-Vacher V, van Leeuwen RWF. Drug–drug interactions associated with kinase inhibitors: highlighting a new resource for oncologists and clinical pharmacists. *Ann Oncol*. 2016;27(4):752. doi:10.1093/annonc/mdw019

14. Pajares B, Torres E, Trigo JM, et al. Tyrosine kinase inhibitors and drug interactions: a review with practical recommendations. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2012;14(2):94-101. doi:10.1007/s12094-012-0767-5
15. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87. doi:10.1182/blood-2010-07-294330
16. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-280. doi:10.1002/hon.2335
17. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: An Evaluation of Treatment Options. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):683-688. doi:10.1007/s40262-016-0503-3
18. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: Prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer*. 2019;125(7):1155-1162. doi:10.1002/cnrc.31917
19. Yamazaki S, Loi CM, Kimoto E, Costales C, Varma MV. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Understanding Bosutinib Drug-Drug Interactions: Importance of Intestinal P-Glycoprotein. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2018;46(8):1200-1211. doi:10.1124/dmd.118.080424
20. Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, Turner CD, Sonnichsen D. Evaluation of the effect of multiple doses of rifampin on the pharmacokinetics and safety of ponatinib in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(5):354-360. doi:10.1002/cpdd.182
21. Abbas R, Boni J, Sonnichsen D. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of bosutinib, a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, when administered concomitantly to healthy subjects. *Drug Metab Pers Ther*. 2015;30(1):57-63. doi:10.1515/dmdi-2014-0026
22. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of aprepitant, a moderate CYP3A4 inhibitor, on bosutinib exposure in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):49-56. doi:10.1007/s00228-016-2108-z
23. Taguchi K, Kouroki M, Ohmura T, Jono H, Endo F, Saito H. Carbamazepine-imatinib interaction in a child with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2014;56(4):e33-36. doi:10.1111/ped.12382
24. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):57-63. doi:10.1007/s00228-016-2115-0
25. Mealey KL, Dassanayake S, Burke NS. Tyrosine kinase inhibitors enhance ciprofloxacin-induced phototoxicity by inhibiting ABCG2. *Oncology*. 2014;87(6):364-370. doi:10.1159/000366132
26. Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, et al. Drug-drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5076. doi:10.1097/MD.0000000000005076

27. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):110-115. doi:10.1177/1078155216682311
28. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centuri3n I, et al. Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol*. 2018;97(11):2089-2098. doi:10.1007/s00277-018-3413-7
29. Ergun Y, Yildirim Ozdemir N, Toptas S, et al. Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2019;24(4):1719-1726.
30. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36(6):411-417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
31. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(6):616-624. doi:10.1111/fcp.12214
32. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962. doi:10.1002/pds.4233
33. Conte C, Vaysse C, Bosco P, et al. The value of a health insurance database to conduct pharmacoepidemiological studies in oncology. *Therapie*. 2019;74(2):279-288. doi:10.1016/j.therap.2018.09.076
34. Casarotto E, Noize P, Gouverneur A, et al. Overview of French databases available for studying anticancer drugs in real-life setting. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(1):76-85. doi:10.1111/fcp.12592
35. WHOCC - Definition and general considerations. Accessed February 14, 2022. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/
36. Gauthier M, Conte C, Palmaro A, et al. Psychotropic drug initiation in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia: a population-based study in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;34(5):612-622. doi:10.1111/fcp.12544
37. Conte C, Vayr F, Pajiep MC, et al. Impact of the treatment of chronic myeloid leukaemia by tyrosine-kinase inhibitors on sick leaves refund: a nationwide cohort study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Published online March 18, 2022. doi:10.1007/s00520-022-06968-w
38. Accueil - Base de donn3es publique des m3dicaments. Accessed August 19, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
39. anx_152650_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210812152650/anx_152650_fr.pdf
40. anx_149406_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201116149406/anx_149406_fr.pdf

41. anx_150550_fr.pdf. Accessed August 19, 2021.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150550/anx_150550_fr.pdf
42. Résumé des caractéristiques du produit - DASATINIB BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed August 19, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63054335&typedoc=R>
43. anx_148826_fr.pdf. Accessed August 19, 2021.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200727148826/anx_148826_fr.pdf
44. Thesaurus des interactions medicamenteuses. Published online 2020:257.
45. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification and DDD assignment. 16th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ . Accessed 03 April 2015.
46. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54(2):188-194. doi:10.1097/MLR.0000000000000471
47. Simard M, Rahme E, Calfat AC, Sirois C. Multimorbidity measures from health administrative data using ICD system codes: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(1):1-12. doi:10.1002/pds.5368
48. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013;10(11):4055-4062. doi:10.1021/mp400403s
49. Cornet L, Khouri C, Roustit M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802472. doi:10.1183/13993003.02472-2018
50. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(12):2723-2735. doi:10.1182/bloodadvances.2019001329
51. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6189. doi:10.1097/MD.00000000000006189

Appendix

Table 1. Drug-drug interactions with PKI according to the summary of product characteristics and/or the ‘Thesaurus of interactions’

Types of PKI	Drug classes	Level of severity	Effect on PKI	Effect on concomitant Drug	Interaction consequence
All PKI	St. John’s wort	Contraindicated	Increased PKI metabolism		Decreased PKI efficacy
	Enzyme-inducers (diltiazem, verapamil, amiodarone, aprepitant)	“Not recommended”	Decreased PKI metabolism		Increased PKI toxicity
	apalutamide	“Not recommended”	Increased PKI metabolism		Decreased PKI efficacy
	rifampicin	“Not recommended”	Increased PKI metabolism		Decreased PKI efficacy
	Potent CYP3A4 inhibitors (azole antifungals, macrolides, protease inhibitors)	“Not recommended” “Precaution for use” with imatinib	Decreased PKI metabolism		Increased PKI toxicity
	Anti-secretory anti histamines h2	“To be taken into account”	Increased PKI pH-dependent absorption		Decreased PKI efficacy
	Anti-secretory proton pump inhibitors	“To be taken into account” (except with imatinib)	Increased PKI pH-dependent absorption		Decreased PKI efficacy
Imatinib	oral anticoagulants (acénocoumarol, dabigatran,	“Not recommended”		Inhibition of metabolism	Increased risk of bleeding by increased

	edoxaban, fluindione, phenindione, warfarin, apixaban, rivaroxaban)		Pharmacodyna mic effect	toxicity of concurrent medication
	ibrutinib	“Not recommended”	Inhibition of hepatic metabolism	Increased risk of liver toxicity of concurrent medication
	tedizolid	“Not recommended”	Increased PKI absorption	Increased PKI toxicity
Ponatinib	statins	“Precaution for use”	Increased absorption of statins	Increased toxicity of statins (risk of rhabdomyolisi s)
	colchicine, dabigatran, digoxin, methotrexate, sulfasalazine	“Precaution for use”	Increased absorption of concurrent medication	Increased toxicity of concurrent medication
*Imatinib	ciclosporin, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di- ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel		Inhibition of metabolism	Increased toxicity of concurrent medication
*Nilotinib	ciclosporin, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-		Inhibition of metabolism	Increased toxicity of concurrent medication

	ergotamine, fentanyl, alfentanil		
	amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, chloroquine, halofantrine, domperidone, haloperidol, methadone, moxifloxacin	Inhibition of metabolism	Increased risk of QT prolongation
*Dasatinib	astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, glitazones, ergotamine, di- ergotamine	Inhibition of metabolism	Increased toxicity of concurrent medication
*Bosutinib	amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol, chloroquine, halofantrine, domperidone, haloperidol, methadone, moxifloxacin	Inhibition of metabolism	Increased risk of QT prolongation
*All PKI	Statins	Increased absorption of concurrent medication	Increased toxicity of concurrent medication
	Benzodiazepines	Inhibition of metabolism	Increased toxicity of concurrent medication

* « according only to the summary of product characteristics »

Supplementary material

Table 1. Concomitant drugs involved in potential co-dispensing PKI-drug interactions and expected consequences

Specific agent	N (%)	Source of interaction	Type of interaction	Potential consequences
Total interaction event	5830 (100)			
atorvastatin	602 (10)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
rosuvastatin	488 (8)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
alprazolam	426 (7)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of alprazolam
fluindione	424 (7)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Risk of bleeding
bromazepam	356 (6)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of bromazepam
zopiclone	312 (5)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of zopiclone
simvastatin	305 (5)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
zolpidem	303 (5)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of zolpidem
pravastatin	277 (5)	SPC	Precaution for use	Risk of myopathy
esomeprazole	209 (4)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
lorazepam	188 (3)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of lorazepam
amiodarone	166 (3)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity and Risk of QT prolongation
oxazepam	166 (3)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of oxazepam
omeprazole	140 (2)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
diltiazem	124 (2)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
prazepam	110 (2)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of prazepam
pantoprazole	96 (2)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
choline salicylate	95 (2)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of choline salicylate
verapamil	92 (2)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
warfarine	71 (1)	SPC and Thesaurus	Not recommended	Increased PKI toxicity
ranitidine	70 (1)	SPC and Thesaurus	To be taken into account	Decreased PKI efficacy
ciclosporin	70 (1)	SPC	To be taken into account	Increased side effects of ciclosporin

Table 2. Baseline factors associated with a potential of PKI-drug interaction (co-dispensing) in incident CML patients during the first year of follow-up. Results are presented as odds ratios (OR) with their 95% confidence interval.

	Crude OR	<i>p</i> value	Adjusted OR	<i>p</i> value
Age (continuous)	1.03 (1.23 – 1.03)	<0.0001	1.02 (1.02 - 1.03)	<0.0001
Sex (Male as reference)	1.22 (1.07 – 1.40)	0.004	1.1 (0.9 - 1.33)	0.38
CMU-c status (No as reference)	0.73 (0.54 – 0.98)	0.03	1.02 (0.7 – 1.54)	0.91
Charlson Comorbidity Index (CCI)				
0	Ref.		Ref.	
≤2	1.78 (1.49 – 2.12)	<0.0001	1.35 (1.04 - 1.75)	0.02
>2	1.60 (1.24 – 2.08)	0.0004	1.26 (0.87 - 1.83)	0.22
PKI used				
Imatinib	Ref.		Ref.	
Nilotinib	1.02 (0.92 – 1.49)	0.21	1.44 (1.02 - 2.05)	0.04
Dasatinib	1.17 (0.85 – 1.22)	0.81	1.59 (1.22 – 2.08)	0.0007
Number of concomitant medications used	1.28 (1.22 – 1.35)	<0.0001	1.28 (1.21 - 1.34)	<0.0001
Number of prescribers	1.08 (1.08 – 1.09)	<0.0001	1.07 (0.99 – 1.14)	0.06

CMU-c: complementary universal healthcare coverage

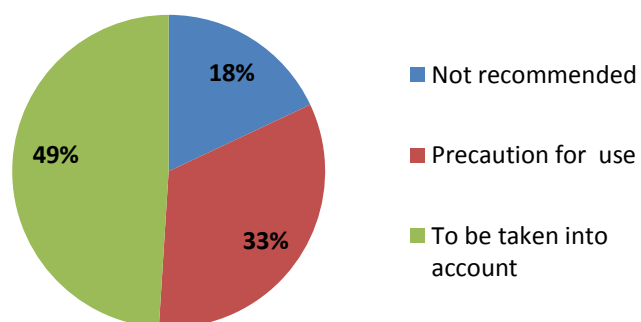
Adjusted analysis included (age, sex, CCI, PKI used, number of concomitant medications and number of prescribers since they all had a $p>0.2$ in the univariate analysis)

Table 3. Frequencies of surrogate markers of the impact of potential PKI-DI subgroups between patients with at least one co-dispensing pPKI-DI, those with at least a ‘not recommended’ PKI-DI, and patients without any PKI-DI during the first year of follow-up.

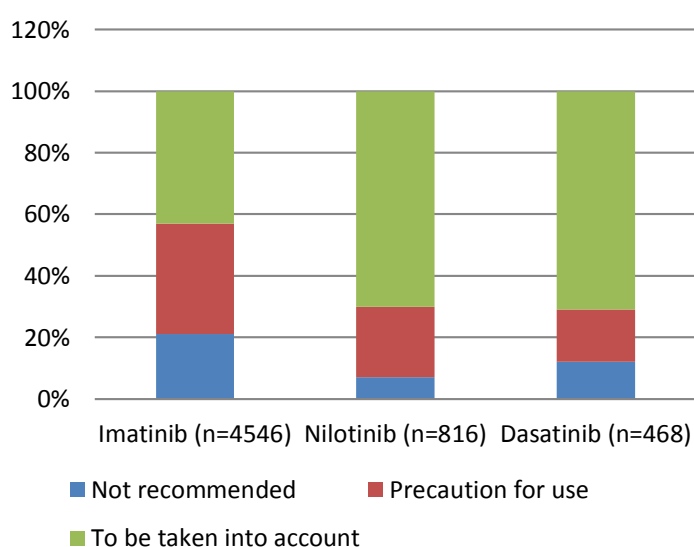
	All Patients with pPKI-DI (n=1429)	Patients with “Not recommended” PKI-DI (n=303)	Patients without pPKI- DI (n=1327)
All-cause mortality	48 (3%) ‡	15 (5%) ‡	22 (2%)
All-cause hospitalization	622 (43%) ‡	154 (51%) ‡	481 (36%)
Hospitalization for adverse drug reactions	27 (2%) +	10 (3%) +	14 (1%)
Change for a second-line PKI (switch)	154 (11%)	34 (11%)	121 (9%)

‡ p<0.01; +p<0.05

Level of severity (total event) (N=5830)



Interaction frequency of PKIs (N=5830)



Interaction frequency of additional drugs (N=5830)

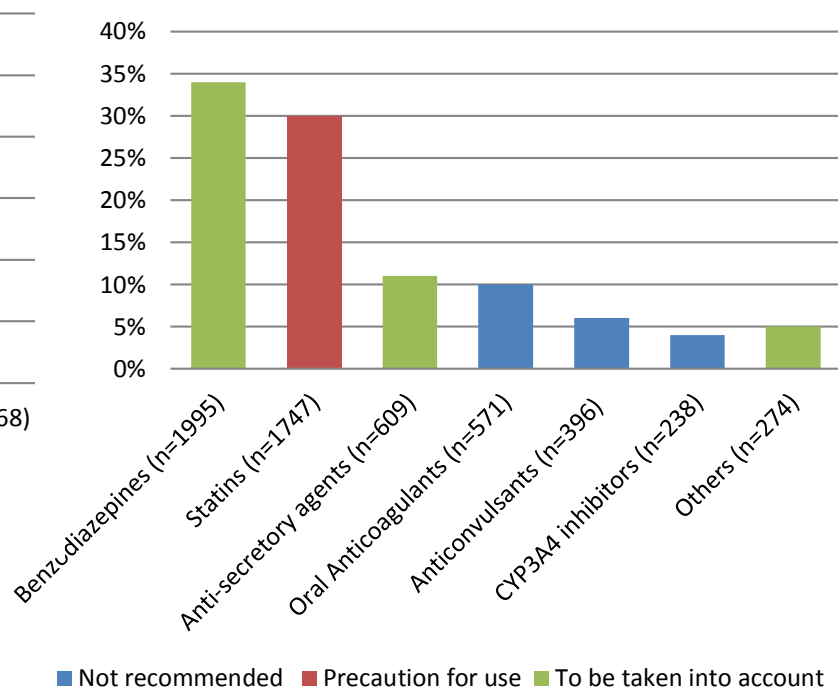


Figure 1. Potential co-dispensing PKI-drug interaction frequencies and types

3. Discussion

Pour les patients incidents de LMC et traités par un IPK en France entre 2011 et 2014, 41% des sujets ont été confrontés à une interaction médicamenteuse potentielle avec un médicament délivré le même jour, ce pourcentage montant à 62% si on considérait une période potentielle de co-médication avec un médicament délivré dans les 30 jours après la prescription de l'IPK. Ces proportions sont aussi élevées que celles observées dans une cohorte rétrospective multicentrique sélectionnant des sujets suivis dans des institutions spécialisées, pour laquelle les auteurs retrouvaient une proportion de 60% environ des patients exposés à une interaction potentielle[140], ou dans une étude française plus ancienne [112]. Et ceci malgré des différences méthodologiques et de définition des interactions :

1- le thésaurus des interactions de l'ANSM est régulièrement mis à jour et les modifications au cours du temps (mise à jour annuelle en général) peuvent faire disparaître une interaction théorique si elle n'a pas de manifestation clinique ou bien des études ont présenté des arguments permettant de considérer comme négligeable l'impact clinique. Ainsi les statines ne sont plus considérées à risque d'interactions à l'exception du ponatinib qui n'a pas été identifié dans l'étude. Il en est de même pour l'allopurinol, dont la prévalence d'utilisation est élevée dans la cohorte, mais qui n'a pas été considéré comme source d'interaction potentielle ; afin de capter plus de situations d'interactions nous avons jugé opportun d'ajouter les interactions décrites en plus dans le résumé des caractéristiques de chacun des IPK indiqués dans la LMC ;

2- il existe une contre-indication absolue avec le millepertuis pour inhibition de métabolisation, mais cette exposition n'est pas identifiable dans le SNDS puisque non remboursé.

Les facteurs associés à ce risque d'interactions médicamenteuses potentielles sont l'âge, le nombre de prescripteurs, les comorbidités et la polymédication, et confirment les facteurs identifiés dans d'autres études [140]. Les conséquences de ces IMP ne sont pas neutres, avec un impact potentiel sur la survie, comme cela a été mis en évidence récemment par Sharma [146]. Ces résultats suggèrent la nécessité d'explorer l'impact à terme de ces associations médicamenteuses.

4. Valorisation

- Ce travail a fait l'objet de la préparation d'un article (en cours de soumission dans un journal scientifique).
- Un résumé sur les médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses avec les IPK a été soumis au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique pour une présentation en juin 2022.

TROISIEME PARTIE : Analyse des interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase identifiées dans la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®

1. Rationnel et contexte

Certaines études pharmaco-épidémiologiques ont tenté d'estimer l'impact clinique des interactions médicamenteuses, mais il reste difficile étant donné la multiplicité de médicaments impliqués et la diversité de potentiels effets indésirables. Les bases de données de pharmacovigilance de notifications spontanées peuvent apporter des informations complémentaires pour étudier l'impact clinique des interactions médicamenteuses, en cela qu'elles permettent de décrire les effets indésirables induits par ces interactions.

L'analyse de la cohorte dans le SNDS a permis d'identifier et de quantifier les situations à risque d'interaction selon les recommandations du RCP et du Thésaurus de l'ANSM. Afin d'identifier quelles étaient les situations d'interactions pourvoyeuses d'effet indésirable lors de l'association avec un des IPK d'intérêt, nous avons souhaité explorer les données de pharmacovigilance. Nous avons sollicité pour ces travaux l'appui de 2 étudiantes en Master 1 Biologie-Santé et Santé publique.

Dans une première étape, nous avons exploré quels étaient les médicaments considérés comme responsables d'une interaction médicamenteuse selon le notificateur à partir des informations centralisées dans la base de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®. Cette étude a été réalisée avec l'aide de Laurie FALCOU, étudiante M1 Biologie-Santé à Toulouse (rapport déposé en Septembre 2019).

2. Matériel et Méthode

VigiBase® constitue la plus vaste base mondiale de pharmacovigilance. Selon la définition commune à l'OMS et à l'Union Européenne, on entend par effet indésirable une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

L'analyse a porté sur les ICSR (individual case safety report) à l'échelle mondiale, incluant une exposition à un des 5 IPK concernés par l'étude, sur une période se terminant au 7 juillet 2019 (date d'extraction des données) chez des patients âgés au minimum de 12 ans. Les ICSR renseignant l'âge et le sexe du patient étaient les seuls sélectionnés. Le repérage des interactions identifiées comme telles a été effectué en précisant dans la requête le terme « drug-drug interaction » (par le repérage d'un code MedDRA « drug interaction »).

Les médicaments impliqués simultanément avec les IPK ont été classés selon leur caractéristique pharmacologique expliquant leur interaction avec l'IPK. Ce regroupement a été défini en s'appuyant sur la classification retenue par l'ANSM dans son thésaurus des interactions médicamenteuses. Enfin, les effets indésirables répertoriés ont été classés selon les requêtes MedDRA standardisées (SMQ) afin de présenter une description agrégée des principaux effets indésirables résultant de l'interaction.

L'analyse statistique était descriptive : les nombres de cas et les pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives et les moyennes $\pm$ les écart-types pour les variables quantitatives.

3. Résultats

La requête dans Vigibase® a permis l'extraction de 269 cas survenus au niveau mondial entre 2002 (date du 1er ICSR enregistré avec l'imatinib et dans le cadre d'une interaction) jusqu'à la date d'extraction. Parmi ces cas figuraient des événements indésirables systématiquement enregistrés dans le cadre d'une étude clinique spécifique, ces cas ont donc été exclus puisqu'ils ne répondaient pas au contexte de la notification spontanée, de même que ceux pour lesquels le médicament potentiellement impliqué dans l'interaction avec l'IPK n'était pas précisé. L'analyse finale a donc été réalisée sur 233 cas.

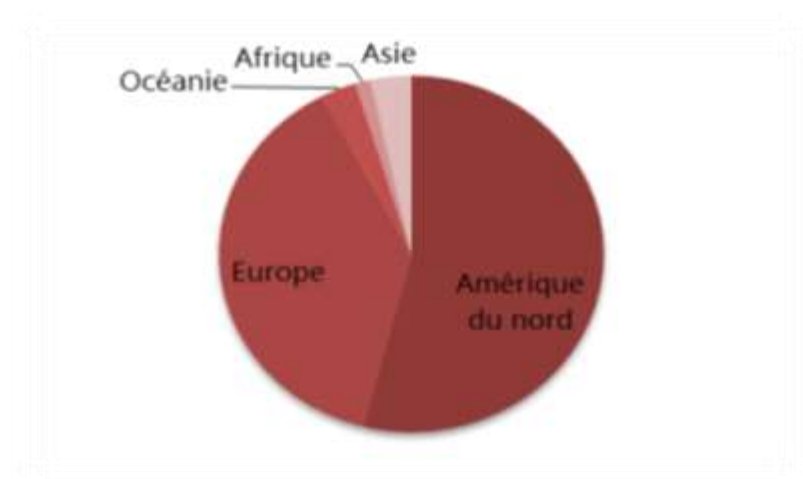


Figure 14: Répartition géographique des pays de notifications des ICSR de type interaction incluant au moins un IPK

Les patients impliqués dans ces cas d'interaction médicamenteuse avec les IPK étaient principalement exposés à l'imatinib (tableau 1). Cinquante et un pourcent étaient des femmes ($n=119$) et l'âge moyen était de 58,1 ans $\pm$ 18,1 (valeurs extrêmes de 13 à 88 ans). La majorité des cas provenaient d'Amérique du Nord et d'Europe (Figure 1).

Tableau 3: Caractéristique générale des patients de l'étude Vigibase®

Caractéristiques des patients		n=233
	Age moyen (intervalle)	58 (13-88)
	Sexe (femme/homme)	119(51%) / 114(49%)
Médicaments		
	Imatinib	132 (56,7%)
	Dasatinib	43 (18,5%)
	Nilotinib	29 (12,4%)
	Bosutinib	15 (6,4%)
	Ponatinib	7 (3%)
	Combinaison d'IPK	7 (3%)

Tableau 4: Distribution des médicaments pouvant interagir avec les inhibiteurs de protéine kinase selon Vigibase® entre 2002 et 2019.

Classes médicamenteuses pouvant interagir avec les IPKs	Nombre de patients (n=233)
Anti-hypertenseurs	70 (30%)
Immunosuppresseurs	53 (22,8%)
Bradycardisants	47 (20,2%)
Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	36 (15,5%)
Inhibiteurs de la pompe à protons	36 (15,5%)
Anticoagulants oraux	27 (11,6%)
Corticoïdes	25 (10,7%)
Antiagrégants plaquettaires	24 (10,3%)
Hormones thyroïdiennes	18 (7,7%)
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	16 (6,9%)
Cytotoxiques	16 (6,9%)
Benzodiazépines et apparentés	14 (6%)
Morphiniques	14 (6%)
Metformine	14 (6%)
Paracétamol	13 (5,58%)
Médicaments atropiniques	12 (5,2%)
Inducteurs enzymatiques	11 (4,7%)
Inhibiteurs de la xanthine oxydase	11 (4,7%)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	8 (3,4%)
Fluoroquinolones	8 (3,4%)
Anticonvulsivants métabolisés	7 (3%)
Neuroleptiques	7 (3%)
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	7 (3%)
Macrolides	7 (3%)
Insuline	5 (2,2%)
Salbutamol	5 (2,2%)
Antihistaminiques H2	5 (2,2%)
Cetirizine	5 (2,2%)
Alphabloquant à visée urologiques	4 (1,7%)
Sulfamethoxazole	4 (1,7%)
Anticorps monoclonaux	3 (1,3%)
Pénicillines	3 (1,3%)
Acide ascorbique	3 (1,3%)
Acide folique	3 (1,3%)
Clindamycin	3 (1,3%)
Glyceryl trinitrate	3 (1,3%)
Montelukast	3 (1,3%)
Loratadine	3 (1,3%)
Macrogol	3 (1,3%)
Bisphosphates	3 (1,3%)

Les différentes classes de médicaments potentiellement impliquées dans les interactions rapportées sont présentées dans le tableau 2. Les plus fréquentes étaient les anti-hypertenseurs (30%), les immunosuppresseurs (22,8%), les médicaments bradycardisants (20,2%), les inhibiteurs de l'HMG COA réductase (15,5%) et les inhibiteurs de la pompe à protons (15,5%). La catégorie des immunosuppresseurs était constituée à 96% de ciclosporine. La majorité de ces cas ont été rapportés aux Pays-Bas et l'effet induit par l'interaction était une augmentation de la concentration plasmatique en IPK, ce qui ne correspondait pas forcément à une situation d'effet indésirable. Néanmoins, ces cas étaient présentés comme issus de la notification spontanée, ils ont donc été conservés dans la description.

En dehors de la situation particulière de la ciclosporine, les effets indésirables étaient principalement des cas de rhabdomyolyse ou d'atteintes musculaires (tableau 3) : ces effets indésirables concernaient 12,4% des cas (soit 29 patients), et correspondait à une co-exposition aux statines et/ou aux inhibiteurs de la pompe à protons. Comme indiqué dans la partie 2, les statines ne sont plus mentionnées comme à risque d'action avec les IPK à l'exception du ponatinib. Les IPP sont indiqués avec la contrainte « à prendre en compte », pour un risque de diminution de la biodisponibilité de l'IPK, en raison de son absorption pH-dépendante, ceci pouvant conduire à un risque d'inefficacité de l'IPK.

Tableau 5: Effets indésirables observés due à une interaction médicamenteuse avec les IPKs selon Vigibase®.

Effets indésirables	Nombre de cas (n=233)	Classes de médicaments impliquées	
Rhabdomyolyse/ myopathie	29 (12,4%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	34%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	31%
Affection du rein et des voies urinaires	21 (9%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	29%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	14%
Cytopénie	17 (7,3%)	Inhibiteurs de la pompe à protons	24%
		Morphiniques	24%
		Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	18%
		Benzodiazépines et apparentés	18%
		Médicaments atropiniques	18%
Syndrome de lyse tumorale	17 (7,3%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	35%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	18%
Insuffisance hépatique, fibrose et cirrhose	13 (5,6%)	Inhibiteurs de la pompe à protons	23%
		Inhibiteurs puissants du CYP3A4	23%
		Morphiniques	15%
		Benzodiazépines et apparentés	15%
Pneumopathies interstitielles	10 (4,3%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	30%
		Inhibiteurs puissants du CYP3A4	20%
		Morphiniques	30%
Coagulation et saignement hépatique	6 (2,6%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	17%
		Morphiniques	17%

Parmi les 233 cas analysés, 11 patients sont décédés au cours de l'évolution de ces interactions médicamenteuses d'après les critères de gravité rapportés. Ces patients étaient significativement plus âgés (moyenne de 69,9 ans, $p=0,01$) et traités par anticoagulants, furosémide, statines et des inhibiteurs puissants du CYP3A4. D'après le *thesaurus des interactions médicamenteuses*, les associations de l'imatinib avec des anticoagulants et des inhibiteurs du CYP3A4 sont déconseillées.

Tableau 6: Etude des patients décédés suites à ces interactions médicamenteuses dans VigiBase®

Caractéristiques des patients décédés	Nombre de patients
Nombre	11 (4,7%)
Age moyen (intervalle)	69,9 (36-82)
Sexe (homme/ femme)	9 (81,8%) / 2 (18,2%)
Traitement	
- Imatinib	6 (54,5%)
- Ponatinib	3 (42,9%)
- Dasatinib	2 (4,7%)
Médicaments déclarés dans ICRS	
- Anticoagulants (Warfarin + Apixaban)	5 (45,5%)
- Furosémide	5 (45,5%)
- Inhibiteurs de l'HMG COA réductases (statines)	4 (36,4%)
- Inhibiteurs puissants du CYP3A4	4 (36,4%)
- Inhibiteurs de la xanthine oxydase (Allopurinol)	3 (27,3%)
- Azythromycine	2 (18,2%)

4. Discussion

Cette étude a été réalisée afin de caractériser les interactions médicamenteuses probables et les effets indésirables observés chez les patients traités avec les 5 inhibiteurs de tyrosine kinases. VigiBase® présente l'avantage d'être une base de données internationale, avec une collecte d'informations dans le contexte de la vraie vie. A l'inverse, les informations étant issues de la notification spontanée des patients ou des professionnels de santé, les données recueillies sont hétérogènes, parfois incomplets par exemple avec des données manquantes concernant la durée d'exposition aux médicaments et les doses administrées qui sont souvent mal renseignées.

Dans cette étude, nous avons pu constater que l'imatinib était le médicament le plus présent dans ces potentielles interactions cependant c'est aussi le premier inhibiteur de tyrosine kinase commercialisé et le plus largement prescrit [59], il s'agit donc seulement de la proportion de médicaments qui est plus importante.

Dans les effets indésirables constatés, de nombreux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés et en particulier quand les patients étaient co-exposés aux statines. Ces dernières permettent de baisser les taux de cholestérol en inhibant l'enzyme de synthèse du cholestérol, l'HMG-CoA

réductase, afin de prévenir les problèmes cardio-vasculaires. Le principal effet secondaire des statines est le développement de SAMS pour « statin-associated muscle symptoms » allant de la myalgie à la rhabdomyolyse et peut être variable selon différentes conditions comme le dosage et les interactions médicamenteuses [170]. Moins d'une dizaine de cas ont été rapportés dans la littérature d'atteinte musculaire de type rhabdomyolyse avec des IPK, parfois en interaction avec un inhibiteur puissant du CYP 3A4 (azolés). Les 5 IPK considérés dans l'étude, comme les statines, sont métabolisés par le CYP 3A4, et on peut suspecter une compétition lors de l'association avec une accumulation de statines et donc une augmentation du risque d'atteinte musculaire qui est dose-dépendant. Dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, seul le ponatinib est considéré à risque interactions avec les statines et la recommandation associée est une précaution d'emploi. Ce risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine serait dû à l'augmentation de son absorption intestinale par le ponatinib.

Malgré les limites inhérentes à la notification spontanée, ces résultats confirment la nécessité d'explorer l'impact clinique des co-expositions aux statines, inhibiteurs de la pompe à protons, allopurinol, et antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

5. Valorisation

Une communication sur les médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses avec les IPK dans VigiBase® a été acceptée et présentée au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique du 15 – 16 juin 2021 (résumé ci-contre).

#00345

Drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia

4- Pharmacovigilance

Thématique principale

Oncologie, hématologie

L Falcou ^a, M Pajiep ^b, F Despas ^b, C Conte ^b, M Lapeyre-Mestre ^b. ^aService De Pharmacologie Médicale Et Clinique, Université De Toulouse - Toulouse (France); ^bService De Pharmacologie Médicale Et Clinique, Cic 1436, Umr Inserm 1027, Université De Toulouse - Toulouse (France)

Introduction:

Chronic myeloid leukemia (CML) is one of the most common myeloproliferative disorder. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the early 2000s considerably improved the prognosis of the disease. Imatinib a potent inhibitor of the protein tyrosine kinase Bcr-Abl, was the first approved, followed by so-called second generation TKI such as dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib. TKI are prescribed for prolonged periods, often in patients with comorbidities, thus exposed to other drugs potentially interacting, mainly through CYP450 pathways. The aim of this study was to investigate which drugs were more frequently reported through the analysis of the WHO database.

Material and methods:

Drug-drug interactions and corresponding adverse reactions reported in Vigibase® until July 7th 2019 were retrieved through selecting « drug interaction » (MedDRA terminology) including one of the 5 TKI. Only cases with reported co-medications were retained and analysed according to the French ANSM's thesaurus of drug interactions. Adverse reactions reported with these interactions were analysed according to standardized medical queries aggregates.

Results:

233 reports were identified (49% of men, mean age 58.1±18.1 years old), imatinib being the most reported (56.7%), followed by dasatinib (18.5%) and nilotinib (12.4%). Co-medications were anti-hypertensive (30%), immunosuppressants (22.8%), bradycardic agents (20.2%), statins (15.5%) and proton pump inhibitors (20.2%). Among the reported reactions, the most frequently was rhabdomyolysis (12.4%), renal disorders (9%), cytopenia and tumour lysis syndrome symptoms corresponding to renal and urinary disorders, tumor lysis syndrome (7.3% each), hepatic failure (5.6%) and interstitial pneumonia (4.3%). Statins and IPP were the most frequently involved drugs. Death occurred in 11 cases, concerning older patients, with co-exposition to warfarin and apixaban, furosemide, statins and strong CYP3A4 inhibitors.

Discussion / Conclusion:

Among the drug-drug interactions reported with TKI, statins and anticoagulants were reported with serious outcomes. This frequent co-prescription should be given more attention.

Reference(s):

Reference(s):

Keywords

Keywords:

QUATRIEME PARTIE : Profil d'effets indésirables des médicaments inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans la leucémie myéloïde chronique à partir des données de pharmacovigilance française

1. Rationnel et contexte

Nous avons voulu ensuite approfondir cette étude sur l'impact des interactions médicamenteuses dans la base française de pharmacovigilance (BNPV) sur la même période d'étude que notre cohorte LMC. Cette étude a été réalisée avec l'aide de Claire Cesari, étudiante Master 1 recherche à la faculté de pharmacie de Toulouse (rapport déposé en Septembre 2020).

L'objectif de cette quatrième partie a été d'étudier les profils d'effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses des IPK indiqués dans la LMC enregistrés en France dans la base de pharmacovigilance entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2019. Pour ce faire un synopsis a été déposé et accepté par l'association des CRPV via le CRPV de Toulouse (annexe).

Les objectifs spécifiques de ce travail étaient de décrire les effets indésirables de 5 IPK : Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib et Ponatinib, et de déterminer quels étaient les médicaments les plus souvent impliqués dans les interactions avec les IPK dans un contexte national.

2. Matériel et méthode

La BNPV enregistre les cas d'effets indésirables issus de la notification spontanée par les professionnels de santé et les patients. Cette base de données contient toutes les observations d'effets indésirables recueillies par les 31 CRPV français (Centres Régionaux de Pharmacovigilance).

Les observations sont recueillies auprès des professionnels de santé qui ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu, de même les patients peuvent déclarer un effet indésirable médicamenteux, et sont invités depuis mars 2017 à le faire via le portail de déclaration des événements indésirables liés aux soins. Les CRPV sont chargés de recueillir ces notifications et de quantifier le lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable rapporté. Les CRPV assurent la saisie de ces observations dans la BNPV.

Les cas de patients présentant un ou plusieurs effets indésirables correspondent à une observation type qui contient les informations suivantes :

- Une partie générale qui comprend : le numéro identifiant de l'observation, le CRPV ayant enregistré l'observation, la date de notification.
- Une partie concernant le patient : son âge, son sexe, ses antécédents.
- Une partie concernant le ou les effets indésirables : nature, gravité, évolution, date d'apparition, durée.

- Une partie concerne les médicaments reçus par le patient : nom de spécialité, voie d'administration, dose, fréquence, informations sur l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt ou à la reprise du médicament.
- Une dernière partie comprend des commentaires sur l'observation.

Les notifications peuvent comporter le terme interaction médicamenteuse. Ce terme est choisi au moment de la notification par le notificateur ou bien lors de l'analyse et de la saisie dans la BNPV par le centre régional de pharmacovigilance.

Les effets indésirables concernant des patients atteints de LMC et traités par un des 5 IPK (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) déclarés dans la période 2010-2019 ont été extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Nous avons par ailleurs appliqué les recommandations du thésaurus de l'ANSM et du RCP pour considérer comme interaction potentielle les situations où un ou plusieurs médicaments notifiés pouvaient être à risque d'interaction médicamenteuse.

3. Résultats

Au total, 1733 cas ont été identifiés dans la base de pharmacovigilance française, dont 54 ont été exclus de l'analyse en raison de données manquantes ou de données aberrantes sur l'âge et/ou le sexe des patients concernés. L'analyse descriptive a donc porté sur 1679 cas.

De façon globale, les effets indésirables concernaient de façon majoritaire des hommes (ratio hommes/femmes de 1,2), pour un âge médian au moment de l'effet de 62 ans (49-71ans). Comme attendu, le nombre de cas était majoritaire pour l'imatinib, suivi du dasatinib, du nilotinib, du ponatinib et enfin du bosutinib (environ 1/10ème du nombre de cas rapportés avec l'imatinib) (tableau 7). Parmi ces cas, seuls 1,5% avaient été mentionnés comme une interaction médicamenteuse lors de la notification et l'enregistrement du cas, soit au total 26 notifications, la majorité avec l'imatinib ; suivi du dasatinib et du nilotinib.

En considérant les médicaments présents co-rapportés avec les IPK dans les cas d'effets indésirables, potentiellement pourvoyeurs d'interaction médicamenteuse selon le thésaurus de l'ANSM et le résumé des caractéristiques de produits (RCP), 271 cas ont été identifiés (dont 15 étaient déjà rapportés comme « interaction ». A l'inverse, les 11 autres cas qualifiés comme « interaction » ne correspondaient à aucune situation à risque du thésaurus ou du RCP. De façon globale, les patients concernés par une situation d'interaction (effet indésirable rapporté interaction ou interaction potentielle selon le thésaurus ou le RCP) étaient plus âgés et plus souvent des hommes (ratio hommes/femmes de 1,4). Les IPK les plus impliqués étaient l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib. En termes de gravité, plus de la moitié (59%) de ces effets ont abouti à une hospitalisation des patients et 3% à un décès (tableau 8). Selon les IPK considérés, les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliqués dans les interactions étaient les benzodiazépines, les statines (principalement l'atorvastatine), les IPP et les anticoagulants oraux, les macrolides et les anti-arythmiques (tableau 9). Les effets indésirables les plus rapportés dans ces cas d'interactions étaient à type d'affections pulmonaires (épanchement pleural, pneumopathies) et cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) (tableau 10).

Tableau 7: Caractéristiques des patients de l'échantillon d'intérêt

Caractéristiques des patients		N=1679
	Age médian (IIQ)	62 (49-71)
	Sexe (femme/homme)	775 (46%) / 904 (54%)
Médicaments		
	Imatinib	750 (57%)
	Dasatinib	403 (19%)
	Nilotinib	329 (12%)
	Ponatinib	117 (7%)
	Bosutinib	80 (6%)
Codage de l'effet		
	Effets indésirable	1639 (97%)
	Interaction	26 (1,5%)
	Autres	11 (0,6%)

IIQ : intervalle interquartile

Tableau 8: Caractéristiques des patients avec interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP (2010-2019)

Caractéristiques des patients		N=271
	Age médian (IIQ)	64 (54-74)
	Sexe (femme/homme)	114 (42%) / 157 (58%)
Médicaments		
	Imatinib	126 (47%)
	Dasatinib	62 (23%)
	Nilotinib	46 (17%)
	Bosutinib	14 (5,2%)
	Ponatinib	23 (8,6%)
Codage de l'effet		
	Effets indésirable	256 (94%)
	Interaction	15 (5,5%)
	Autres	0
Gravité de l'effet		
	Décès	8 (3%)
	MEJPV	18 (7 %)
	Hospitalisation	160 (59%)
	Autres	54 (20%)

IIQ : intervalle interquartile, MEJPV : mise en jeu du pronostic vital

Tableau 9: Description des médicaments les plus impliqués dans les interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP

Médicaments	Nombre de patients (n=271)
DCI	
atorvastatine	72 (10%)
rosuvastatine	63 (8%)
esomeprazole	62 (8%)
omeprazole	51 (7%)
alprazolam	42 (6%)
bromazepam	40 (5%)
zopiclone	38 (5%)
amiodarone	32 (4%)
pravastatine	32 (4%)
pantoprazole	31 (4%)
zolpidem	28 (4%)
spiramycine	24 (3%)
fluindione	19 (3%)
simvastatine	19 (3%)
ciclosporine	19 (3%)
oxazépam	16 (2%)
rivaroxaban	13 (2%)
lorazepam	13 (2%)
Classes médicamenteuses	
Benzodiazépines et apparentés	206 (25%)
Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (Statines)	186 (25%)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	158 (21%)
Anticoagulants oraux	75 (10%)
Macrolides	40 (5%)
Antiarythmiques, classe III	32 (4%)
DCI : Dénomination commune internationale	

Tableau 10: Description des effets indésirables des patients avec Interactions identifiées dans la BNPV selon le thésaurus de l'ANSM et le RCP

Effets indésirables	Nombre de cas (n=271)	Classes de médicaments impliquées	
Epanchement pleural	57 (8%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	32%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	26%
		Benzodiazépines et apparentés	24%
Insuffisance cardiaque	34 (5%)	Benzodiazépines et apparentés	29%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	23%
		Macrolides	17%
		Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	12%
Syndrome coronaire aigu	22 (3%)	Benzodiazépines et apparentés	32%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	27%
		Macrolides	27%
Fraction d'éjection diminuée	20 (3%)	Benzodiazépines et apparentés	30%
		Macrolides	30%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	25%
Infarctus du myocarde	19 (3%)	Benzodiazépines et apparentés	32%
		Macrolides	32%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	26%
Anémie	13 (2%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	31%
Hypertension artérielle pulmonaire	13 (2%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	23%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	23%
Ischémie périphérique	12 (2%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	50%
		Inhibiteurs de la pompe à protons	50%
Pneumopathie interstitielle diffus	11 (1%)	Inhibiteurs de l'HMG COA réductase (statines)	55%

4. Discussion

Cette étude a été réalisée afin de caractériser les profils d'effets indésirables et les interactions médicamenteuses attribués aux IPK indiqués dans la LMC enregistrés en France dans la base de pharmacovigilance entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2019. Comme dans la cohorte issue du SNDS, les patients avec un contexte d'interaction (rapportée ou potentielle) étaient plus âgés et plus souvent de sexe masculin. Selon les IPK considérés, les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les interactions étaient aussi les benzodiazépines, les statines (principalement l'atorvastatine), les IPP et les anticoagulants. Ces résultats confortent également ceux observés à l'échelle internationale dans VigiBase®. Cependant, il est important de souligner que la plupart de ces EI étaient de nature grave dont plus de la moitié à type d'hospitalisation du patient et 3% à type de décès, comme cela avait pu être observé dans la cohorte du SNDS. Une étude rapporte que les EI graves survenus lors du traitement de la LMC par IPK de première ligne diminueraient significativement le taux de survie des patients[171]. Les EI les plus rapportés dans ces cas d'interactions : à type d'affections pulmonaires (épanchement pleural, pneumopathies) et cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), ont déjà été rapportés dans deux études de pharmacovigilance précédemment réalisées par nos équipes. Elles ont respectivement estimé un risque significativement plus élevé d'insuffisance cardiaque avec des IPK tels le dasatinib, l'imatinib, le nilotinib et le bosutinib [35], et un risque significativement plus élevé de désordre pleural avec le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib [36]. Toutefois ces effets indésirables auraient pu être causés par les traitements individuels sans qu'il y ait d'interactions. Il s'agit d'une limite importante qui est propre aux études analysant les interactions, la causalité directe ne peut pas être assurée sans équivoque.

La BNPV contient toutes les observations d'effets indésirables recueillies dans le contexte de la vraie vie. Les CRPV sont chargés de recueillir ces notifications et de quantifier le lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable rapporté. A l'inverse, les informations étant issues de la notification spontanée, les données recueillies sont hétérogènes, parfois incomplètes par exemple avec des données manquantes concernant la durée d'exposition aux médicaments et les doses administrées qui sont souvent mal renseignées. Elles sont également sujettes à une sous-notification. Cette étude rapporte 1733 cas de notifications d'effets indésirables liés aux IPK indiqués dans la LMC sur la période 2010-2019, tandis que nous avons recensé dans le SNDS 20592 patients ayant eu au moins un remboursement d'IPK indiqué dans la LMC sur la période 2010-2015. Quoi qu'il en soit, nous considérons que notre étude fournit des informations pertinentes sur les interactions aux IPK et leurs conséquences dans la pratique quotidienne et adopte une approche originale en évaluant les EI rapportés dans la base française de pharmacovigilance. Seuls dans deux études précédentes, les interactions avec les IPK ont été pris en compte avec une analyse des EI. Dans la première il s'agissait d'une étude rétrospective avec recueil des EI dans les dossiers médicaux [140] et dans la seconde, les EI ont été analysés à partir des données de la BNPV mais seulement pour l'imatinib [112]. Ils rapportent 25 EI sur 544 patients (0,045 par patient) dans la deuxième étude alors que la première rapporte 250 EI sur 105 patients (2,4 par patient). La deuxième étude n'a pas trouvé d'EI lié à une interaction, alors que la première en a trouvé 5 selon les investigateurs, et 21 selon une revue centrale.

ANNEXE

SYNOPSIS D'UNE ETUDE BASEE SUR UNE REQUETE DANS LA BNPV

Date : 17/06/2020

TITRE	Profil d'effets indésirables des médicaments inhibiteurs de protéines kinases indiqués dans la leucémie myéloïde chronique à partir des données de Pharmacovigilance française
CRPV CONCERNE	Toulouse
BUT DU TRAVAIL	Décrire les profils d'effets indésirables des IPK indiqués dans le LMC
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Dr. Fabien DESPAS (MCU-PH, oncopharmacopidémie), Dr. Margaux Lafaurie (Assistance spécialiste CRPV, doctorante pharmacopidémie)
PERSONNES IMPLIQUEES	Dr. Maryse LAPEYRE-MESTRE (MCU-PH, pharmacopidémie) Marie PAJIEP (Doctorante pharmacopidémie), Stagiaire Master 1
DATE DE LA REQUETE	Juin 2020
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Tous types d'EI
MÉDICAMENTS, CLASSE(S) THÉRAPEUTIQUE(S) CIBLÉS(S)	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Les années 2000 ont vu l'avènement des « thérapies orales ciblées », avec l'entrée emblématique du premier inhibiteur de protéines kinases (IPK) : l'imatinib. Aujourd'hui, 5 médicaments présentent au moins une indication pour la prise en charge de la leucémie myéloïde Chronique. Cependant, différents travaux ont montré que les profils d'affinité de ces médicaments étaient complexes et hétérogènes. Par exemple, sur les 615 gènes codant pour des protéines kinases que comporte le génome humain, le dasatinib présente une affinité significative pour 52 kinases, alors que l'imatinib ne présente une affinité significative que pour moins d'une dizaine de kinases différentes. L'analyse des profils d'effets indésirables notifiés permettrait de faire le point sur les risques associés à ces médicaments.
DESIGN / METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Etude descriptive, rétrospective, à partir des données extraites de la BNPV sur période 01 janvier 2010 à 31 décembre 2019
OBJECTIF PRINCIPAL	Décrire les effets indésirables notifiés en France des médicaments indiqués dans la LMC (Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) notifiés en France depuis 2010
OBJECTIFS SECONDAIRES	• Décrire les EI cardiovasculaires et identifier les facteurs associés à leur survenue • Identifier la proportion d'effets indésirables associés à des interactions médicamenteuses • Comparer les profils d'effets indésirables avec les données issues d'une extraction des données du SNDS sur la même période (en notre possession)
CHAMPS INVESTIGUES	Patient : âge, sexe, taille, poids, antécédents médicaux.

	Effets indésirables : libellés, gravité, évolution. Médicaments : indication, posologie, délais de survenue, score d'imputabilité. Commentaires
PERIODE INVESTIGUEE	01 janvier 2010 à 31 décembre 2019.
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Tous les cas notifiés à la BNPV pour les médicaments d'intérêts sur la période définie
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Cas laboratoire.
RETOMBEES ATTENDUES	- Publication scientifique (les CRPV ayant le plus grand nombre de cas seront associés ainsi que le réseau des CRPV). - Travail de thèse de doctorat d'Université sur une approche couplant données de Pharmacovigilance et données de Pharmacodynamie - Mémoire Master 1 : description des EI des médicaments étudiés

PARTIE IV – DISCUSSION GENERALE

SYNTHESE DES PRINCIPAUX RESULTATS

1. Données épidémiologiques de la LMC en France à partir d'une cohorte de patients incidents

Entre 2010 et 2015, 20592 patients ayant eu au moins un remboursement d'un IPK indiqué dans la prise en charge de la LMC ont été identifiés dans le SNDS. Après exclusion des patients prévalents pour la LMC, des sujets mineurs et des patients traités pour une autre pathologie que la LMC, nous avons constitué grâce à un algorithme spécifique une cohorte de 3633 patients incidents entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014. La médiane d'âge était de 60 ans et les hommes étaient plus représentés que les femmes avec un ratio sexe (Homme/Femme) de 1,2. La probabilité de survie à 5 ans après l'inclusion était de 89,21% (IC 95% 88,20%-90,21%).

L'incidence cumulée de la LMC en France par rapport à la population recensée au 01^{er} Janvier 2015 sur la période 2011-2014 était de 1,37 [IC 95% 1,36-1,38] pour 100000 personnes-années. Cette incidence augmentait avec l'âge, et chez les hommes. Elle était stable sur chaque année calendaire et plus élevée dans les régions de l'Ouest de la France.

Concernant le traitement de la LMC par IPK, l'imatinib était identifié comme traitement de première ligne pour 77,6 % des patients, suivi du nilotinib et du dasatinib, la majorité des prescriptions correspondant à une durée de traitement pour 30 jours. Dans la période considérée, aucun patient n'était concerné par une prescription de ponatinib (disponible en France à partir de 2013). Le prescripteur initial était majoritairement un praticien hospitalier du secteur public.

Au cours de la première année de suivi, 86% des patients n'ont reçu qu'un seul type d'IPK, 13% d'entre eux ont reçu deux IPK différents et seulement 1% en ont eu trois. Le temps médian (IIQ) entre deux délivrances d'IPK était de 29 (27-34) jours. Au cours du suivi, 23% des patients ont arrêté et 52% ont suspendu le traitement par IPK. Les patients ont reçu une moyenne de 16,7 (écart-type (ET) 9,6) médicaments au cours de cette première année de suivi, et une moyenne de 2,7 (ET 2,3) médicaments concomitants le jour de la première prescription de l'IPK : 24,4 % des patients ont reçu de l'allopurinol, 6,4 % des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et 6,5 % des antihypertenseurs. Lors de l'instauration du traitement par IPK, les patients atteints de LMC incidente présentaient des comorbidités et une polypharmacie, ce qui mérite l'attention en raison de l'utilisation persistante de ces médicaments concomitants et du risque potentiellement accru d'interactions médicamenteuses.

2. Interactions médicamenteuses potentielles avec les IPK chez les patients LMC en France

Afin d'étudier les interactions associées à la prise d'IPK dans l'année suivant l'inclusion dans l'étude, nous avons procédé à la sélection de patients parmi les 3633 sujets LMC qui avaient au moins un an de suivi après la première délivrance d'IPK et au moins 2 délivrances distinctes d'IPK pendant cette année de suivi. Cette sélection a abouti à l'inclusion de 3480 patients.

En s'appuyant sur la liste des interactions médicamenteuses du thésaurus de l'ANSM et du Résumé des Caractéristiques de Produits (RCP), et selon que ces interactions pouvaient être

observées dans le cadre d'une co-délivrance (même jour de dispensation que l'IPK) ou dans le cadre d'une co-médication (dans les 30 jours suivant la prescription de l'IPK) 41 à 62% des patients étaient concernés par une situation d'interaction médicamenteuse potentielle (IMP) dans la première année de mise en place de leur traitement spécifique de la LMC.

Le nombre médian de médicaments concomitants était de 4 (intervalle 2-7). 50% des IMP étaient "à prendre en compte", et 17% étaient "déconseillées". L'IPK présentant le plus d'interactions était l'imatinib (75% et 78% respectivement), et les autres classes de médicaments les plus fréquentes étaient les statines, les benzodiazépines et les agents antisécrétoires (y compris les inhibiteurs de la pompe à protons). Les facteurs de risque associés à ces situations d'IMP étaient l'âge (les sujets les plus âgés étant les plus à risque), le nombre élevé de comorbidités, de médicaments concomitants différents et de prescripteurs différents. Le nilotinib et le dasatinib ont montré une tendance à un risque plus élevé d'IMP par rapport à l'imatinib.

Lorsqu'ils sont classés en fonction de leur effet pharmacologique, les IMP les plus fréquents sont ceux qui ont le potentiel d'augmenter la toxicité du médicament concomitant en raison de l'inhibition de sa métabolisation (75%), par exemple, un risque accru de myopathie avec les statines. 13% de toutes les IMP impliquaient une augmentation potentielle des concentrations d'IPK avec un risque accru d'effets indésirables de l'IPK, et 11% impliquaient une diminution potentielle de la concentration d'IPK avec un risque accru de manque d'efficacité.

En comparant la fréquence de marqueurs d'impact entre les patients ayant eu au moins une IMP et ceux sans aucune IMP, le groupe avec au moins une IMP comprenait significativement plus de cas de décès ($p=0,0003$), d'hospitalisation toutes causes ($p<0,0001$), d'hospitalisation pour effets indésirables des médicaments ($p=0,05$) et de changements de traitement ($p=0,002$) par rapport aux patients sans aucune IMP. Ce phénomène était encore plus marqué lorsqu'on comparait les patients ayant eu au moins une interaction "déconseillée" à ceux n'ayant eu aucune IMP.

Les patients avec une interaction "déconseillée" qui ont été hospitalisés pour des effets indésirables du médicament étaient plus âgés que les patients avec tout autre IMP hospitalisés pour des effets indésirables du médicament et les patients sans aucune IMP. Les diagnostics principaux les plus fréquents lors de l'hospitalisation étaient l'aplasie médullaire, l'insuffisance cardiaque congestive ou la leucémie myéloïde chronique. Les diagnostics associés étaient les effets indésirables de médicaments anti-tumoraux pendant leur utilisation thérapeutique, les effets indésirables de médicaments de type allergique et les effets indésirables d'une substance non spécifiée ou d'un médicament, sans spécification pendant son utilisation thérapeutique. Les IPK les plus fréquemment impliqués dans ces hospitalisations étaient l'imatinib et le nilotinib, les classes de médicaments interagissant le plus fréquemment avec les IPK étaient les statines, les anticoagulants oraux et les inducteurs enzymatiques comme le diltiazem ou l'amiodarone.

L'étude de l'association entre certains marqueurs d'impact tels mortalité toute cause, hospitalisation pour effets indésirables de médicaments et changements de traitements et les IMP survenus dans le mois précédent ces événements s'est faite en réalisant un design de cas-

témoins nichés dans la cohorte. Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge (± 5 ans), le sexe et le délai d'apparition du premier événement survenu.

Les modèles finaux de régression logistique conditionnelle multivariable après ajustement sur l'indice de comorbidité de Charlson, le nombre de comorbidités différentes, le nombre de prescripteurs et l'IPK utilisée ; ont montré que les cas, comparés aux témoins, n'étaient pas significativement plus susceptibles d'avoir un potentiel IMP au cours du mois précédant une hospitalisation pour effet indésirable (mOR_{Adj}= 1,2 ; IC 95% : 0,6 - 2,4 ; p=0,66) ou un changement d'IPK (mOR_{Adj}= 1,6 ; IC 95% : 0,7 - 1,6 ; p=0,77). De plus, après ajustement, les cas par rapport aux témoins étaient significativement moins susceptibles d'avoir une IMP potentielle au cours du mois précédant la mortalité toutes causes confondues (mOR_{Adj}= 0,45 ; IC 95% : 0,22 - 0,93 ; p=0,03).

L'estimation de l'impact clinique des interactions médicamenteuses reste toutefois difficile étant donné la multiplicité de médicaments impliqués et la diversité de potentiels effets indésirables. Les bases de données de pharmacovigilance de notifications spontanées peuvent apporter des informations complémentaires pour étudier l'impact clinique des interactions médicamenteuses, en cela qu'elles permettent de décrire les effets indésirables induits par ces interactions.

3. Profil d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase indiqué dans la LMC à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®

L'analyse a porté sur les rapports de cas (ICSR- Individual Case Safety Reports) à l'échelle mondiale, incluant une exposition à un des 5 IPK concernés par l'étude, sur une période se terminant au 7 juillet 2019 (date d'extraction des données) chez des patients âgés au minimum de 12 ans. Le repérage des interactions identifiées comme telles a été effectué en précisant dans la requête le terme « drug-drug interaction » (par le repérage d'un code MedDRA « drug interaction »).

Au total 233 cas d'interactions ont été retenus entre 2002 (date du 1er ICSR enregistré avec l'imatinib et dans le cadre d'une interaction) jusqu'au 7 juillet 2019 (date d'extraction). 49% des cas étaient des hommes, âge moyen $58,1 \pm 18,1$ an et provenant majoritairement d'Amérique du Nord et d'Europe. L'imatinib étant le plus rapporté (56,7%) suivi du dasatinib (18,5%) et du nilotinib (12,4%). Les classes de médicaments potentiellement impliquées dans les interactions rapportées avec les IPK étaient des antihypertenseurs (30 %), des immunosuppresseurs (22,8 %), des agents bradycardisants (20,2 %), des statines (15,5 %) et des inhibiteurs de la pompe à protons (20,2 %).

Parmi les effets indésirables signalés, la plus fréquente était la rhabdomyolyse (12,4 %), les troubles rénaux (9 %), la cytopénie et le syndrome de lyse tumorale (7,3 % chacun), l'insuffisance hépatique (5,6 %) et la pneumonie interstitielle (4,3 %). Les statines et les IPP étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués. Le décès est survenu dans 11 cas (5%), concernant des patients plus âgés, avec une co-exposition aux anticoagulants (warfarine, apixaban), au furosémide, aux statines et aux inhibiteurs puissants du CYP3A4.

4. Profil d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses impliquant un inhibiteur de protéine kinase indiqué dans la LMC à partir des données de la base française de pharmacovigilance (BNPV)

Les notifications concernant des patients atteints de LMC et traités par un des 5 IPK (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ou ponatinib) déclarés dans la période 2010-2019 ont été extraits de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Au-delà des notifications pouvant comporter le terme interaction médicamenteuse, nous avons par ailleurs appliqué les recommandations du thésaurus de l'ANSM et du RCP pour considérer comme interaction potentielle les situations où un ou plusieurs médicaments notifiés pouvaient être à risque d'interaction médicamenteuse.

Au total, 1679 notifications ont été retenues dans la base de pharmacovigilance française. Les effets indésirables concernaient de façon majoritaire des hommes, pour un âge médian au moment de l'effet de 62 ans (IIQ : 49-71ans). Comme attendu, le nombre de cas était majoritaire pour l'imatinib, suivi du dasatinib, du nilotinib, du ponatinib et enfin du bosutinib. Parmi ces cas, seuls 1.5% avaient été mentionnés comme une interaction médicamenteuse lors de la notification et l'enregistrement du cas, soit au total 26 notifications, la majorité avec l'imatinib ; suivi du dasatinib et du nilotinib.

En considérant les médicaments présents co-rapportés avec les IPK dans les cas d'effets indésirables, potentiellement pourvoyeurs d'interaction médicamenteuse selon le thésaurus de l'ANSM et le résumé des caractéristiques de produits (RCP), 271 cas ont été identifiés (dont 15 étaient déjà rapportés comme « interaction »). A l'inverse, les 11 autres cas qualifiés comme « interaction » ne correspondaient à aucune situation à risque du thésaurus ou du RCP. De façon globale, les patients concernés par une situation d'interaction (effet indésirable rapporté interaction ou interaction potentielle selon le thésaurus ou le RCP) étaient plus âgés et plus souvent des hommes (ratio hommes/femmes de 1,4). Les IPK les plus impliqués étaient l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib. En termes de gravité, plus de la moitié (59%) de ces effets ont abouti à une hospitalisation des patients et 3% à un décès. Selon les IPK considérés, les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliqués dans les interactions étaient les benzodiazépines, les statines (principalement l'atorvastatine), les IPP et les anticoagulants oraux, les macrolides et les anti-arythmiques. Les effets indésirables les plus rapportés dans ces cas d'interactions étaient à type d'affections pulmonaires (épanchement pleural, pneumopathies) et cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde).

Apports et mise en perspective des résultats

1. Confirmation des données existantes

Nos résultats confirment certaines données antérieures en offrant un niveau de preuve plus élevé grâce à l'utilisation des bases de données exhaustives du SNDS :

- La première étude actualise les données épidémiologiques concernant l'incidence de la LMC en France entre 2011 et 2014. Le taux d'incidence estimé est cohérent avec les données épidémiologiques issues des estimations de différents registres à travers le monde [2,49,172,173]. De même que la prépondérance masculine en termes

d'incidence et de prévalence pour toutes les classes d'âge et le taux de survie global similaire à celui de la population générale [52].

- L'analyse de ces données conforte notre hypothèse de recherche, les patients incidents pour une LMC présentent d'autres comorbidités au moment de la prise en charge de leur pathologie hématologique, et en parallèle reçoivent le plus souvent de façon chronique de nombreux médicaments. Ainsi, près de la moitié sont traités par des inhibiteurs de la pompe à protons, un tiers reçoivent des médicaments antihypertenseurs, des benzodiazépines, des analgésiques opioïdes, ou des antiagrégants plaquettaires, un quart sont exposés à des statines, et 10% des antidépresseurs. Ce niveau d'utilisation confirme les résultats observés dans d'autres études récentes [110,112,139].
- Pour les patients incidents de LMC et traités par un IPK en France entre 2011 et 2014, 41% des sujets ont été confrontés à une interaction médicamenteuse potentielle avec un médicament délivré le même jour, ce pourcentage montant à 62% si on considérait une période potentielle de co-médication avec un médicament délivré dans les 30 jours après la prescription de l'IPK. Ces proportions sont aussi élevées que celles observées dans deux cohortes rétrospectives multicentriques sélectionnant des sujets suivis dans des institutions spécialisées, pour laquelle les auteurs retrouvaient une proportion de 40-60% environ des patients exposés à une interaction potentielle [140,152], ou de 89% dans une étude française plus ancienne dans la région Midi-Pyrénées [112]. Et ceci malgré des différences méthodologiques et de définition des interactions.
- Les facteurs associés à ce risque d'interactions médicamenteuses potentielles sont l'âge, le nombre de prescripteurs, les comorbidités et la polymédication, et confirment les facteurs identifiés dans d'autres études [140].
- Selon les IPK considérés, les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les interactions étaient les benzodiazépines, les statines (principalement l'atorvastatine), les IPP et les anticoagulants, tant dans les données issues de la cohorte du SNDS que les données de pharmacovigilance Vigibase® et BNPV. Ces classes médicamenteuses sont retrouvées dans des études avec des conséquences non neutres sur les patients à type d'effets indésirables [140] ou même un impact potentiel sur la survie, comme cela a été mis en évidence récemment par Sharma [146].
- Les EI les plus rapportés dans ces cas d'interactions : à type d'affections pulmonaires (épanchement pleural, pneumopathies) et cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), ont déjà été rapportés dans deux études de pharmacovigilance précédemment réalisées par nos équipes. Elles ont respectivement estimé un risque significativement plus élevé d'insuffisance cardiaque avec des IPK tels le dasatinib, l'imatinib, le nilotinib et le bosutinib [35], et un risque significativement plus élevé de désordre pleural avec le dasatinib, le bosutinib ou le ponatinib [36].

2. Apport de nouvelles connaissances

Nos résultats apportent également de nouvelles connaissances :

- Nous avons observé des variations de l'incidence de la LMC dans les différentes régions du territoire français mais elles doivent être prises avec précaution car ces

variations sont basées sur des taux d'incidence bruts. Pour le confirmer dans notre étude, nous devrions standardiser les taux d'incidence en termes d'âge et de sexe. Cependant, ces variations géographiques de l'incidence de la LMC en France ont également été décrites par Foulon et al. qui ont étudié la prévalence de la LMC en France à l'aide du SNDS [111]. Nous sommes d'accord avec eux pour dire que cela ne peut pas être expliqué par une différence de qualité des données rapportées dans les régions car les informations sur le remboursement des PKI, sur lesquelles l'algorithme est principalement basé, sont collectées de la même manière sur tout le territoire français. Toutefois l'échelle des régions choisie pour exprimer cette répartition géographique pourrait être large avec un effet d'offres de soins hétérogène selon les régions. Le rôle de facteurs environnementaux inconnus et/ou les sous-groupes ethniques dans l'incidence de la LMC ne peut être exclu[173,174]. Cependant, les données concernant les expositions environnementales ou l'appartenance ethnique ne sont pas disponibles dans les bases de données de l'Assurance maladie.

- Notre étude fournit des informations pertinentes sur les interactions aux IPK et leurs conséquences dans la pratique quotidienne et adopte une approche originale en évaluant les EI rapportés dans la base française de pharmacovigilance. Seuls dans deux études précédentes, les interactions avec les IPK ont été pris en compte avec une analyse des EI. Dans la première il s'agissait d'une étude rétrospective multicentriques sélectionnant des sujets suivis dans des institutions spécialisées (d'où peu de sujets) avec recueil des EI dans les dossiers médicaux [140] et dans la seconde, les EI ont été analysés à partir des données de la BNPV à l'échelle régionale et seulement pour l'imatinib [112].
- L'exploration des marqueurs d'impacts à terme de ces interactions médicamenteuses nous ont permis de soulever un risque d'augmentation d'hospitalisation et de décès chez les patients ayant eu au moins une IMP mais non confirmés par les études cas-témoins. Ces risques sont révélés également dans la description de la gravité des effets indésirables notifiés dans le BNPV. Ce risque sur la survie des patients a été décrite dans deux études. L'une décrivait le risque de décès accru associé à l'utilisation concomitante d'IPK et d'IPP chez des patients âgés cancéreux [146] et l'autre rapporte que les effets indésirables graves survenus lors du traitement de la LMC par IPK de première ligne diminueraient significativement le taux de survie des patients[171].

3. Aspects méthodologiques

L'utilisation des bases de données du SNDS nous a permis de disposer d'une cohorte nationale populationnelle de patientes incidents de LMC et de bénéficier pour cette cohorte d'une longue période de suivi (2011-2014) de données en vie réelle sur l'ensemble du parcours de soin de ces patients.

Principales limites et stratégies d'utilisation des données du SNDS associées

La nature administrative du SNDS et la structure complexe des données qui en découlent impliquent des biais ainsi que de multiples difficultés techniques qu'il convient de maîtriser par une connaissance fine de la constitution de ces bases et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable, améliorée et facilitée des données brutes.

Dans ce travail, l'identification des patients incidents est uniquement basée sur un algorithme qui n'a pu être confronté à une validation clinique sur dossiers médicaux. Cependant, il a été conçu à partir d'un groupe de travail constitué de cliniciens oncohématologues et pharmaco-épidémiologistes travaillant sur le SNDS, avec plusieurs étapes de réflexion et de discussion afin de proposer un algorithme de définition de la pathologie et de son caractère incident, en combinant des critères de sélection et d'exclusion imbriqués [110]. Afin de s'assurer de la pertinence et de la robustesse de cet algorithme, nous avons procédé à deux approches différentes.

- La première approche a consisté en une analyse du parcours médical et de prise en charge de la pathologie sur un échantillon de patients tiré au sort dans la cohorte constituée par deux cliniciens, afin qu'ils classent les patients comme atteints de LMC probable ou exclu, tout en étant en insu du classement réalisé par l'algorithme de sélection. Au total ; 90% des sujets ont été bien classés (vrais positifs et vrais négatifs).
- La deuxième approche a consisté à réaliser une analyse de sensibilité pour la description des caractéristiques démographiques et de prise en charge des patients incidents de LMC à partir d'une identification basée sur l'attribution d'une ALD pour LMC (avec une date de début de l'ALD permettant de confirmer le début de la maladie) et exclusion des diagnostics de leucémies aiguës (capturées par le même code ALD). Les résultats sur cette cohorte mettent en évidence un effectif presque de moitié (des données cliniques hospitalières avaient déjà montré que moins de la moitié des patients traités pour LMC bénéficiaient d'une ALD dans cette indication). In fine, cette approche confirmait des caractéristiques sociodémographiques superposables, mais aussi des co-médications plus fréquentes.

Intérêt et limites de l'utilisation du SNDS dans la mesure de l'exposition médicamenteuse

Dans cette étude, l'ensemble des IPK étudiés est délivré en ambulatoire, sur prescription médicale et remboursé par l'assurance maladie, avec des conditionnements prévus pour des traitements pour un mois. Un des inconvénients dans ce domaine serait de ne pas identifier correctement des sujets pris en charge dans le cadre d'un essai clinique (médicament non traçable dans le SNDS), mais ceci est peu probable puisque dans la période d'identification des cas incidents, nous n'avons pas identifié sur Clinicaltrial.gov d'essai clinique avec recrutement en France pour des patients nouvellement diagnostiqués et pour un traitement de première ligne. A notre connaissance, aucune étude à l'échelle nationale et en population générale n'a décrit les choix de prise en charge (l'imatinib reste le médicament le plus utilisé, en première ligne et en durée d'exposition, même si presque 30% des patients ont changé d'IPK dans leur première année de prise en charge). Ces données confirment avec les données les plus récentes de la littérature internationale [137,138].

Intérêt et limites de l'utilisation du thésaurus de l'ANSM dans la mesure de l'interaction médicamenteuse

Le thésaurus des interactions de l'ANSM répertorie les interactions considérées comme cliniquement significatives soit au niveau d'une classe de médicaments, soit au niveau d'un

médicament individuel selon le système de classification anatomique thérapeutique chimique (ATC). Il fournit à tous les professionnels de santé français une source d'information officielle sur les principales interactions cliniquement significatives (soit environ 50 000 paires de médicaments), avec des avertissements spécifiques sur les effets indésirables qu'elles peuvent provoquer et des recommandations pour leur prise en charge.

Le thésaurus est régulièrement mis à jour et les une interaction théorique peut disparaître (lors de mises à jour annuelles en général) si elle n'a pas de manifestation clinique ou si des études ont présenté des arguments permettant de considérer comme négligeable l'impact clinique. Ainsi les statines ne sont plus considérées à risque d'interactions à l'exception du ponatinib qui n'a pas été identifié dans l'étude. Il en est de même pour l'allopurinol, dont la prévalence d'utilisation est élevée dans la cohorte, mais qui n'a pas été considéré comme source d'interaction potentielle.

Afin de capter plus de situations d'interactions nous avons jugé opportun d'ajouter les interactions décrites en plus dans le résumé des caractéristiques (RCP) de chacun des IPK indiqués dans la LMC. Il existe une contre-indication absolue avec le millepertuis pour inhibition de métabolisation, mais cette exposition n'est pas identifiable dans le SNDS puisqu'il est non remboursé par la sécurité sociale.

Intérêt et limites de l'utilisation des bases de données de pharmacovigilance

Les bases de données de pharmacovigilance de notifications spontanées ont apporté des informations complémentaires pour étudier l'impact clinique des interactions médicamenteuses, en cela qu'elles permettent de décrire les effets indésirables induits par ces interactions. Elles contiennent toutes les observations d'effets indésirables recueillies dans le contexte de vie réelle. Des investigateurs sont chargés de recueillir ces notifications et de quantifier le lien de causalité entre l'exposition médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable rapporté. A l'inverse, les informations étant issues de la notification spontanée, les données recueillies sont hétérogènes, parfois incomplètes. On peut noter par exemple des données manquantes concernant la durée d'exposition aux médicaments ou les doses administrées qui sont souvent mal renseignées. Elles sont également sujettes à une sous-notification.

4. Questions émergentes

De nombreuses questions émergent de nos travaux :

- Quel est l'impact clinique des co-expositions aux plus fréquentes classes de médicaments impliquées dans les interactions ?
- Quelles sont les implications pour la santé publique et la pratique clinique ?
- Y a-t-il d'autres recherches pertinentes à mener sur ce sujet ?

a. Quel est l'impact clinique des co-expositions aux plus fréquentes classes de médicaments impliquées dans les interactions ?

L'exploration des marqueurs d'impacts à terme de ces interactions médicamenteuses nous ont permis de soulever un risque d'augmentation d'hospitalisation et de décès chez les patients

ayant eu au moins une IMP, révélés également dans la description de la gravité des effets indésirables notifiés dans le BNPV.

Cependant, après des analyses faites en s'appuyant sur des modèles statistiques du type cas-témoins nichés dans une cohorte avec régression logistique conditionnelle (appariement des cas et témoins sur les tranches d'âge, le sexe et le temps de suivi) ; il n'y avait pas d'association significative entre l'hospitalisation pour des effets indésirables de médicaments ou des changements de traitement IPK et les IMP survenus au cours du mois précédant ces événements. Il pourrait donc être difficile de relier les IMP qui n'ont pas eu lieu dans le mois précédant un événement à cet événement. Il y avait une association significative avec la mortalité toutes causes confondues et les IMP antérieurs, mais sans la cause du décès, il est également difficile d'établir un lien entre les deux.

Les résultats de cette étude peuvent toutefois conduire à proposer des analyses spécifiques complémentaires de l'impact des interactions des IPK avec quelques classes ou médicaments (statines, IPP, benzodiazépines, anticoagulants) sur des critères tels que des complications spécifiques (ex : atteintes musculaires). Il conviendrait par exemple de s'assurer que la co-prescription d'IPP continue avec les IPK n'est pas associée à un risque d'inefficacité compte tenu du niveau d'exposition.

Cette évaluation peut également être faite avec des modèles du type de Farrington (Single Case Series) pour évaluer la variation du risque d'hospitalisation en fonction de l'exposition à une IMD [175,176] . Cette méthode vise à estimer une incidence relative, qui compare l'incidence des épisodes d'hospitalisation d'un individu dans les périodes d'exposition à une IMP avec l'incidence pendant toutes les autres périodes [176]. Seuls les individus qui ont eu au moins une hospitalisation pendant la période d'étude seront inclus dans l'analyse. Chaque individu inclus agit comme son propre contrôle, des comparaisons étant faites au sein d'un individu. Avec cette méthode, tous les facteurs de confusion invariables dans le temps sont éliminés et l'association temporelle entre une exposition transitoire et un événement est estimée[176].

b. Quelles sont les implications pour la santé publique et la pratique clinique ?

Les résultats de ce projet ont pour but d'accroître les connaissances et de sensibiliser à la contribution des médicaments utilisés pour les soins de soutien ou pour traiter les comorbidités dans la survenue d'interactions médicamenteuses. Il s'agit également de mieux comprendre l'impact du contexte (prescripteur hospitalier ou ambulatoire) sur ce phénomène. L'importance de prévenir le risque associé aux interactions médicamenteuses (hospitalisation, interruption de traitement, etc.) est largement reconnue, mais elle est d'autant plus cruciale dans une population de patients atteints de tumeurs malignes.

Il était alors question, grâce à un algorithme basé sur des données réelles, de fournir des preuves originales obtenues au niveau national, en utilisant des données collectées avec un très haut niveau d'exhaustivité. Les expositions à des interactions médicamenteuses potentielles avec les IPK en France ne sont pas rares, avec une proportion élevée résultant d'une co-prescription par le même médecin. Les facteurs associés à ces situations d'IMP étaient l'âge (les sujets les plus âgés étant les plus à risque), le nombre de comorbidités, le nombre de prescripteurs et de médicaments différents. Ainsi, en raison de la fréquence élevée

des IMP et de la possibilité d'effets cliniques pertinents, nous considérons que les médecins qui traitent les patients atteints de LMC devraient tenir compte de cet aspect dans leur gestion. Ces résultats pourront être communiqués à la communauté médicale et aux décideurs, et qui pourraient les exploiter pour concevoir des interventions précoces et fondées sur des preuves en direction des prescripteurs.

c. Y a-t-il d'autres recherches pertinentes à mener sur ce sujet ?

Etude des effets indésirables des inhibiteurs de protéines Kinases grâce à l'approche PV/PD/PE:

Avec ce projet, il s'agira de réaliser des analyses combinées de données de recherche fondamentale (propriétés pharmacodynamiques PD) d'une part, avec des données issues de la recherche clinique et de la phase IV des médicaments anticancéreux d'autre part (bases de données de Pharmacovigilance PV), et ensuite confirmer les résultats obtenus par cette approche par des études pharmaco-épidémiologiques (PE). La méthodologie PV/PD de la recherche proposée ici a déjà été testée et validée dans différents travaux de recherche portant sur les effets indésirables insuffisance cardiaque et troubles pleuropulmonaires [35,36]. Et une étude de PE sur l'évaluation du risque de survenue d'une insuffisance cardiaque suite à l'exposition à un médicament inhibiteur de protéine kinase (IPK) à partir des données du SNDS a été réalisée par un étudiant de Master 2 (Yoann Zelmat) sur les données initiales de consommation d'IPK dont nous disposons.

L'identification du mécanisme sous-jacent des EIM induits par les anticancéreux est essentielle. En effet, une meilleure compréhension des mécanismes pharmacologiques impliqués dans le développement des EIM avec l'identification des cibles cellulaires (et des voies de signalisation) impliquées dans le développement de cet effet permettrait d'estimer et d'anticiper la potentielle toxicité des médicaments candidats, en considérant toutes les données précliniques disponibles avant l'autorisation de mise sur le marché. Ce projet permettrait également de mieux connaître les voies de signalisations cellulaires identifiées, et de mieux appréhender la mise en place d'un traitement correctif lors de la survenue d'un EIM.

PARTIE V – CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Les travaux effectués lors de cette thèse, reposent sur les données médico-administratives du SNDS. Par un algorithme spécifique permettant de limiter les biais, nous avons pu identifier une cohorte de 3633 patients nouvellement diagnostiqués pour une LMC entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014, soit une incidence estimée de LMC de 1,37 [IC 95% 1,36-1,38] pour 100000 personnes-années (54 % d'hommes, âge médian 60 ans). L'imatinib était le médicament le plus fréquemment utilisé en 1ère intention (78% des patients). Lors de l'instauration du traitement par IPK, les patients atteints de LMC incidente présentaient des comorbidités et une polypharmacie, ce qui suggérait un risque potentiellement accru d'interactions médicamenteuses potentielles (IMP). La recherche des situations à type d'IMP dans la 1ère année suivant l'initiation d'un traitement par IPK a été définie selon les informations du résumé des caractéristiques de produits (RCP) et du Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM. Nous avons pu mettre en évidence que 41% (co-prescription) à 62% (co-médication avec délivrance dans le mois suivant la prescription de l'IPK) de patients étaient concernés, les médicaments majoritairement impliqués étant les statines, les benzodiazépines et les IPP. Les facteurs associés à cette situation potentielle d'interaction étaient l'âge, le nombre de comorbidités, le nombre de médicaments et le nombre de prescripteurs. Le nilotinib et le dasatinib étaient plus à risque d'interactions que l'imatinib. La recherche des effets indésirables en relation avec une interaction avec les IPK dans les bases de pharmacovigilance (VigiBase®, BNPV) a montré que les principaux médicaments impliqués dans les effets indésirables liés à une interaction médicamenteuse étaient les statines (avec l'ensemble des IPK et pas seulement le ponatinib comme retenu dans le thésaurus de l'ANSM), les anticoagulants, les IPP et les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Parmi les effets indésirables signalés, les plus fréquentes dans VigiBase® étaient la rhabdomyolyse (12,4 %) et les troubles rénaux (9 %) tandis que dans la BNPV ils étaient à type d'affections pulmonaires (épanchement pleural, pneumopathies) et cardiaques (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde). Les résultats obtenus confirment les hypothèses de recherche sur l'implication des médicaments des comorbidités, et conduisent à proposer des analyses spécifiques complémentaires de l'impact de certaines classes de médicaments (IPP, statines) sur des critères tels que la survie, les hospitalisations, le switch d'IPK ou des complications spécifiques (atteintes musculaires par exemple).

Il s'agit de la première étude française (déclarée à ce stade) qui actualise les données épidémiologiques de la LMC et analyse la fréquence et les conséquences cliniques des IMP avec les IPK pour le traitement de la LMC dans la vraie vie. Nos travaux contribuent à poser

des points de repères supplémentaires pour une utilisation ultérieure des bases du SNDS dans des études épidémiologiques en oncologie. Le développement continu d'outils valides et de méthodes standardisées est indispensable afin d'améliorer la qualité des études basées sur le SNDS ayant un impact sur la pratique clinique en oncologie.

Les expositions à des interactions médicamenteuses potentielles avec les IPK en France ne sont pas rares, avec une proportion élevée résultant d'une co-prescription par le même médecin. Les facteurs associés à ces situations d'IMP étaient l'âge (les sujets les plus âgés étant les plus à risque), le nombre de comorbidités, le nombre de prescripteurs et de médicaments différents.

Certaines des interactions recensées ne figurent pas dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM mais dans le RCP pourtant il est l'outil principal utilisé par les prescripteurs pour limiter le risque d'interaction. C'est notamment le cas des benzodiazépines et des statines. Ainsi, en raison de la fréquence élevée des IMP et de la possibilité d'effets cliniques pertinents, nous considérons que ces aspects devraient être considérés dans la classification des interactions et la prise en charge des patients atteints de LMC.

Cette remarque est confirmée dans les effets indésirables recensés dans les bases de pharmacovigilance. De nombreux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés et en particulier quand les patients étaient co-exposés aux statines, cependant dans le thésaurus seul le ponatinib est considéré à risque interactions avec les statines et la recommandation associée est une précaution d'emploi. C'est aussi le cas des effets cardiaques et pulmonaires principalement liés à la co-exposition aux benzodiazépines, statines et IPP. Toutefois nous avons fait un recul des EI sur long terme, et ces données ne permettent pas de savoir s'il y a eu l'apparition de stratégie d'arrêt traitement quand la réponse profonde était prolongée. Nous nous posons donc la question de savoir si après une rechute, est-ce que le profil d'EI est aussi identique que lors de l'initiation ?

Travaux complémentaires

Formations universitaires

2018-2021	Modules école doctorale BSB , Université Paul Sabatier, Toulouse III Organisation des journées de l'Ecole doctorale Identifier ses ressources et les utiliser afin de mener à bien son projet de doctorat: Les apports scientifiques de la psychologie positive TOEIC UPS
2019-2020	Modules CHU TOULOUSE Recherche Documentaire et Publications : « Publier dans les revues scientifiques : enjeux et modalités pratiques à l'heure du numérique » Les plateformes d'appui et de soutien à la recherche clinique

Activités de recherche et formations associées

2018-2020	Travaux de recherche intégrés projet INCA (Appel à projet INCa : PL SHS-E-SP-2017) et rédaction du rapport scientifique final (envoyé à l'INCA en Novembre 2020) Formations SNIIRAM « Architecture des données du Sniiram » « DCIR simplifié » : données DCIR par accès sur projets UMC's online annual pharmacovigilance course 2021 : pour être habilité à VigiBase® (suivie en ligne du 15 Mars – 7 Mai 2021)
-----------	---

Activités d'enseignement

2020	IFSI/IFAS du CHIC Castres Mazamet <i>Sujet : Médicaments sphère digestive + Antibiotiques</i> <i>Médicaments hypoglycémiants + Dispensation/administration chez enfant/personne âgée</i>
2021	IFSI/IFAS du CHIC Castres Mazamet <i>Sujet : Antibiotiques + Anti-infectieux, Antalgiques</i>

2021 5e année pharmacie- préparation internat, Université Paul Sabatier

Sujet : Méthodologie épidémiologique : cours + TD

Autres travaux de recherche

2019 Etudiante M2 épidémiologie Clinique : Flora Vayr, Université Paul Sabatier

Sujet : Impact du traitement de la LMC par IPK sur les arrêts de travail. Publiée dans la revue Supportive Care Cancer.

*Conte C, Vayr F, **Pajiep MC**, Despas F, Huguet F, Mestre ML, Gauthier M, Herin F. Impact of the treatment of chronic myeloid leukaemia by tyrosine-kinase inhibitors on sick leaves refund: a nationwide cohort study. Support Care Cancer. 2022 Mar 18. doi: 10.1007/s00520-022-06968-w*

2021 Etudiant M2 Pharmaco-épidémiologie : Yoann Zelmat, Université de Bordeaux

Sujet : Evaluation du risque de survenue d'insuffisance cardiaque après exposition à un médicament IPK. En cours de soumission dans la revue British Journal of Clinical Pharmacology.

*Yoann Zelmat, Cécile Conte, Pernelle Noize, Clémentine Vabre, **Marie Pajiep**, Margaux Lafaurie, Maryse Lapeyre-Mestre, Fabien Despas, Risk of Heart Failure occurrence following exposure to a Protein Kinase Inhibitor (PKI) drug, a French population-based study.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Roskoski R. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* 2015;100:1-23. doi:10.1016/j.phrs.2015.07.010
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632
3. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(17):3257-3266. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.024
4. Sawyer TK, Wu JC, Sawyer JR, English JM. Protein kinase inhibitors: breakthrough medicines and the next generation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(6):675-678. doi:10.1517/13543784.2013.804509
5. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(7):546-558. doi:10.1038/nrc1887
6. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(3):359-377. doi:10.1517/17425255.2014.873786
7. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55(2):117-142. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.007
8. Bardin C, Veal G, Paci A, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer--are we missing a trick? *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2005-2009. doi:10.1016/j.ejca.2014.04.013
9. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2020-2036. doi:10.1016/j.ejca.2014.04.015
10. Zaibet S, Vauchier C, Khoudour N, et al. Enjeux et écueils des thérapies ciblées orales en pratique clinique quotidienne : 5e journée de pharmacologie des anti-tumoraux. *Bulletin du Cancer.* 2018;105(11):1102-1109. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.005
11. Gavrielov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(3):283-287. doi:10.1136/jech-2013-202744
12. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954-962. doi:10.1002/pds.4233
13. Bossemeyer D. Protein kinases--structure and function. *FEBS Lett.* 1995;369(1):57-61. doi:10.1016/0014-5793(95)00580-3
14. Hunter T. Protein kinase classification. *Methods Enzymol.* 1991;200:3-37. doi:10.1016/0076-6879(91)00125-g
15. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298(5600):1912-1934. doi:10.1126/science.1075762
16. Gradowski M, Baranowski B, Pawłowski K. The expanding world of protein kinase-like families in bacteria: forty families and counting. *Biochemical Society Transactions.* 2020;48(4):1337-1352. doi:10.1042/BST20190712

17. Stone JM, Walker JC. Plant protein kinase families and signal transduction. *Plant Physiol.* 1995;108(2):451-457. doi:10.1104/pp.108.2.451
18. Hanks SK, Hunter T. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J.* 1995;9(8):576-596.
19. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Accessed October 7, 2021. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=prot%C3%A9ine%20kinase%20A>
20. Schwartz PA, Murray BW. Protein kinase biochemistry and drug discovery. *Bioorg Chem.* 2011;39(5-6):192-210. doi:10.1016/j.bioorg.2011.07.004
21. Johnson LN. Protein kinase inhibitors: contributions from structure to clinical compounds. *Q Rev Biophys.* 2009;42(1):1-40. doi:10.1017/S0033583508004745
22. Crisci S, Amitrano F, Saggese M, et al. Overview of Current Targeted Anti-Cancer Drugs for Therapy in Onco-Hematology. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8). doi:10.3390/medicina55080414
23. Stokes MP, Farnsworth CL, Moritz A, et al. PTMScan direct: identification and quantification of peptides from critical signaling proteins by immunoaffinity enrichment coupled with LC-MS/MS. *Mol Cell Proteomics.* 2012;11(5):187-201. doi:10.1074/mcp.M111.015883
24. Zaïbet S, Vauchier C, Khoudour N, et al. [Issues of oral targeted therapies in daily clinical practice: 5th edition of the congress of pharmacology of anticancer drugs]. *Bull Cancer.* 2018;105(11):1102-1109. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.005
25. André T. Thérapies ciblées en cancérologie. Une terminologie ambiguë. *La Revue de Médecine Interne.* 2009;30(5):391-392. doi:10.1016/j.revmed.2008.08.005
26. Balard P. État des lieux et perspectives de prise en charge des thérapies ciblées en oncologie en France. :139.
27. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision. Published online July 2016. https://www.e-cancer.fr/content/download/161178/2059222/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf
28. Protein Kinase Inhibitors. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Accessed October 1, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548591/>
29. Inhibiteurs de Protéines Kinases. Accessed October 7, 2021. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases>
30. Bourotte M. Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases : approches pharmacochimiques. Published online January 1, 2004. Accessed October 27, 2021. <http://www.theses.fr/2004STR13070>
31. Munoz L. Non-kinase targets of protein kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(6):424-440. doi:10.1038/nrd.2016.266
32. Smyth LA, Collins I. Measuring and interpreting the selectivity of protein kinase inhibitors. *J Chem Biol.* 2009;2(3):131-151. doi:10.1007/s12154-009-0023-9

33. Gani OA, Thakkar B, Narayanan D, et al. Assessing protein kinase target similarity: Comparing sequence, structure, and cheminformatics approaches. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1854(10 Pt B):1605-1616. doi:10.1016/j.bbapap.2015.05.004
34. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127-132. doi:10.1038/nbt1358
35. Patras de Campaigno E, Bondon-Guitton E, Laurent G, et al. Identification of cellular targets involved in cardiac failure caused by PKI in oncology: an approach combining pharmacovigilance and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1544-1555. doi:10.1111/bcp.13238
36. Mahé J, de Campaigno EP, Chené AL, Montastruc JL, Despas F, Jolliet P. Pleural adverse drugs reactions and protein kinase inhibitors: Identification of suspicious targets by disproportionality analysis from VigiBase. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2373-2383. doi:10.1111/bcp.13693
37. Blanc J, Geney R, Menet C. Type II kinase inhibitors: an opportunity in cancer for rational design. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013;13(5):731-747. doi:10.2174/1871520611313050008
38. Roskoski R. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacol Res*. 2016;103:26-48. doi:10.1016/j.phrs.2015.10.021
39. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat Immunol*. 2009;10(4):356-360. doi:10.1038/ni.1701
40. Lee KWC, Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(7):789-802. doi:10.1080/17425255.2016.1190831
41. Paludetto MN, Puisset F, Chatelut E, Arellano C. Identifying the reactive metabolites of tyrosine kinase inhibitors in a comprehensive approach: Implications for drug-drug interactions and hepatotoxicity. *Med Res Rev*. 2019;39(6):2105-2152. doi:10.1002/med.21577
42. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2003:132-152. doi:10.1182/asheducation-2003.1.132
43. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1451-1464. doi:10.1056/NEJMra020777
44. Cortes J, Pavlovsky C, Saúlele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. Published online August 20, 2021:S0140-6736(21)01204-6. doi:10.1016/S0140-6736(21)01204-6
45. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385(9976):1447-1459. doi:10.1016/S0140-6736(13)62120-0
46. Pophali PA, Patnaik MM. The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer J*. 2016;22(1):40-50. doi:10.1097/PPO.000000000000165
47. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005;353(2):172-187. doi:10.1056/NEJMra044389
48. Parcha P, Sarvagalla S, Madhuri B, et al. Identification of natural inhibitors of Bcr-Abl for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Chem Biol Drug Des*. 2017;90(4):596-608. doi:10.1111/cbdd.12983

49. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-247. doi:10.1007/s00277-015-2314-2
50. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866
51. Di Felice E, Roncaglia F, Venturelli F, et al. The impact of introducing tyrosine kinase inhibitors on chronic myeloid leukemia survival: a population-based study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1069. doi:10.1186/s12885-018-4984-3
52. Delord M, Foulon S, Cayuela JM, Rousselot P, Bonastre J. The rising prevalence of chronic myeloid leukemia in France. *Leuk Res.* 2018;69:94-99. doi:10.1016/j.leukres.2018.04.008
53. Penot A, Preux PM, Le Guyader S, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1771-1777. doi:10.3109/10428194.2014.974046
54. Saikia T. The Cure of Chronic Myeloid Leukemia: Are We There Yet? *Curr Oncol Rep.* 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11912-018-0665-2
55. Henkes M, van der Kuip H, Aulitzky WE. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Glivec, Gleevec trade mark). *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):163-187.
56. Accueil - Base de données publique des médicaments. Accessed August 19, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
57. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569
58. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(12):1249-1270. doi:10.1080/14737140.2018.1527688
59. Cuellar S, Vozniak M, Rhodes J, Forcello N, Olszta D. BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(6):433-452. doi:10.1177/1078155217710553
60. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113(22):5401-5411. doi:10.1182/blood-2008-12-196543
61. Chen KK, Du TF, Wu KS, Yang W. First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:3891-3910. doi:10.2147/CMAR.S177566
62. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104:9-20. doi:10.1016/j.ejca.2018.08.016
63. Résumé des caractéristiques du produit - DASATINIB BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed August 19, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63054335&typedoc=R>

64. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317-2324. doi:10.1182/blood-2013-10-532341
65. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315
66. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-1129. doi:10.1182/blood-2011-08-376087
67. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(13):2740-2747. doi:10.1002/cncr.31357
68. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-3492. doi:10.1200/JCO.2011.38.7522
69. Poch Martell M, Sibai H, Deotare U, Lipton JH. Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(10):923-932. doi:10.1080/17474086.2016.1232163
70. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796. doi:10.1056/NEJMoa1306494
71. Gainor JF, Chabner BA. Ponatinib: Accelerated Disapproval. *Oncologist*. 2015;20(8):847-848. doi:10.1634/theoncologist.2015-0253
72. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
73. Radich JP, Mauro MJ. Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):577-587. doi:10.1016/j.hoc.2017.04.006
74. Iriyama N, Sugimoto KJ, Sato E, et al. Comparison of the clinical outcomes of nilotinib and dasatinib therapies in newly diagnosed patients in the chronic phase of chronic myeloid leukemia: a retrospective analysis. *Med Oncol*. 2018;35(11):142. doi:10.1007/s12032-018-1203-7
75. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-1671. doi:10.1038/leu.2016.104
76. Singh VK, Coumar MS. Chronic myeloid leukemia: Existing therapeutic options and strategies to overcome drug resistance. *Mini Rev Med Chem*. Published online October 17, 2018. doi:10.2174/1389557518666181017124854
77. Bouchet S. Relations pharmacocinétique- pharmacodynamie des inhibiteurs de tyrosine kinases. :8.
78. Bouchet - Relations pharmacocinétique- pharmacodynamie des i.pdf. Accessed October 28, 2021. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16869.pdf>

79. Tian X, Zhang H, Heimbach T, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview of Nilotinib, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1533-1540. doi:10.1002/jcph.1312
80. Hořínková J, Šíma M, Slanař O. Pharmacokinetics of Dasatinib. *Prague Med Rep*. 2019;120(2-3):52-63. doi:10.14712/23362936.2019.10
81. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. [Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department]. *Farm Hosp*. 2014;38(4):338-363. doi:10.7399/fh.2014.38.4.1157
82. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e315-326. doi:10.1016/S1470-2045(13)70579-5
83. Das S, Behera SK, Xavier AS, Dharanipragada S, Selvarajan S. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect Clin Res*. 2019;10(2):62-66. doi:10.4103/picr.PICR_55_18
84. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265. doi:10.3389/fphar.2019.00265
85. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1147-1151. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.1147
86. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):592-600. doi:10.1093/jnci/djk130
87. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-280. doi:10.1002/hon.2335
88. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: An Evaluation of Treatment Options. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):683-688. doi:10.1007/s40262-016-0503-3
89. Hussaarts KGAM, Veerman GDM, Jansman FGA, van Gelder T, Mathijssen RHJ, van Leeuwen RWF. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835918818347. doi:10.1177/1758835918818347
90. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):110-115. doi:10.1177/1078155216682311
91. Pajares B, Torres E, Trigo JM, et al. Tyrosine kinase inhibitors and drug interactions: a review with practical recommendations. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(2):94-101. doi:10.1007/s12094-012-0767-5
92. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87. doi:10.1182/blood-2010-07-294330

93. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):241-253. doi:10.1111/bcp.12496
94. Taguchi K, Kouroki M, Ohmura T, Jono H, Endo F, Saito H. Carbamazepine-imatinib interaction in a child with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Int*. 2014;56(4):e33-36. doi:10.1111/ped.12382
95. Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, Turner CD, Sonnichsen D. Evaluation of the effect of multiple doses of rifampin on the pharmacokinetics and safety of ponatinib in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(5):354-360. doi:10.1002/cpdd.182
96. Plaidoyer en faveur de l'accès aux soins. France Lymphome Espoir. Accessed November 30, 2021. <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/agir/manifeste-2018>
97. Commissioner O of the. Real-World Evidence. FDA. Published September 30, 2021. Accessed November 30, 2021. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
98. ASPEN collaborators, Andersen M, Bergman U, et al. The Asian Pharmacoepidemiology Network (ASPEN): promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(7):700-704. doi:10.1002/pds.3439
99. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(6):586-594. doi:10.1002/pds.3613
100. Bazelier MT, Eriksson I, de Vries F, et al. Data management and data analysis techniques in pharmacoepidemiological studies using a pre-planned multi-database approach: a systematic literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(9):897-905. doi:10.1002/pds.3828
101. Hripcsak G, Ryan PB, Duke JD, et al. Characterizing treatment pathways at scale using the OHDSI network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(27):7329-7336. doi:10.1073/pnas.1510502113
102. Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability--Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med*. 2016;374(5):401-405. doi:10.1056/NEJMp1504547
103. Nay O, Béjean S, Benamouzig D, Bergeron H, Castel P, Ventelou B. Achieving universal health coverage in France: policy reforms and the challenge of inequalities. *Lancet*. 2016;387(10034):2236-2249. doi:10.1016/S0140-6736(16)00580-8
104. Chevreul K, Berg Brigham K, Durand-Zaleski I, Hernandez-Quevedo C. France: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2015;17(3):1-218, xvii.
105. Siau B, Riot C. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé / Revue Droit et Santé / numéro spécial (éditions LEH), Fasc. ' ' La généralisation du tiers payant : une ambition discutée" [co-auteur : Cédric RIOT / Université de Toulon] – mai 2016. *Revue droit & santé : la revue juridique des entreprises de santé*. Published online May 2016. Accessed November 30, 2021. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01966188>
106. Bras L. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé. :128.
107. Dossier de la DREES n°64 de juillet 2015 relatif aux « Données de santé : anonymat et risque de ré-identification » - APHP DAJDP. Accessed November 30, 2021.

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/dossier-de-la-drees-n64-de-juillet-2015-relatif-aux-donnees-de-sante-anonymat-et-risque-de-re-identification/>

108. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
109. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36(6):411-417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
110. Gauthier M, Conte C, Palmaro A, et al. Psychotropic drug initiation in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia: a population-based study in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;34(5):612-622. doi:10.1111/fcp.12544
111. Foulon S, Cony-Makhoul P, Guerci-Bresler A, et al. Using healthcare claims data to analyze the prevalence of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in France: A nationwide population-based study. *Cancer Med*. Published online April 30, 2019. doi:10.1002/cam4.2200
112. Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, et al. Drug-drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5076. doi:10.1097/MD.0000000000005076
113. Conte C, Vaysse C, Bosco P, et al. The value of a health insurance database to conduct pharmacoepidemiological studies in oncology. *Thérapie*. 2019;74(2):279-288. doi:10.1016/j.therap.2018.09.076
114. Pajiep M, Conte C, Huguet F, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Patterns of Tyrosine Kinase Inhibitor Utilization in Newly Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia: An Exhaustive Population-Based Study in France. *Front Oncol*. 2021;11:675609. doi:10.3389/fonc.2021.675609
115. Conte C, Palmaro A, Grosclaude P, Daubisse-Marliac L, Despas F, Lapeyre-Mestre M. A novel approach for medical research on lymphomas: A study validation of claims-based algorithms to identify incident cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9418. doi:10.1097/MD.0000000000009418
116. Mitton N, Colonna M, Trombert B, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:418968. doi:10.1155/2011/418968
117. Desandes E, Lacour B, Clavel J, le Réseau français des registres de cancers. [Cancer in adolescents and young adults in France: Epidemiology and pathways of care]. *Bull Cancer*. 2016;103(12):957-965. doi:10.1016/j.bulcan.2016.09.020
118. Uhry Z, Remontet L, Colonna M, et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):99-114. doi:10.1016/j.canep.2012.10.010
119. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:298369. doi:10.1155/2012/298369
120. Ganry O, Taleb A, Peng J, Raverdy N, Dubreuil A. Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12(4):295-299. doi:10.1097/00008469-200308000-00009

121. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6189. doi:10.1097/MD.00000000000006189
122. Carré N, Uhry Z, Velten M, et al. [Predictive value and sensibility of hospital discharge system (PMSI) compared to cancer registries for thyroid cancer (1999-2000)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006;54(4):367-376. doi:10.1016/s0398-7620(06)76731-1
123. Coureau G, Baldi I, Savès M, et al. [Performance evaluation of hospital claims database for the identification of incident central nervous system tumors compared with a cancer registry in Gironde, France, 2004]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;60(4):295-304. doi:10.1016/j.respe.2012.02.003
124. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(6):616-624. doi:10.1111/fcp.12214
125. WHOCC - Definition and general considerations. Accessed February 14, 2022. https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
126. Indicateurs d'observance aux traitements à partir des données du SNDS. HEVA. Published April 24, 2020. Accessed February 14, 2022. <https://hevaweb.com/fr/articles/indicateurs-dobservance-aux-traitements-a-partir-des-donnees-du-snds/101>
127. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):629-632. doi:10.1016/j.jbspin.2006.09.002
128. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables. Accessed November 30, 2021. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
129. Lebrun-Vignes - 2019 - L'organisation de la pharmacovigilance en France, .pdf. Accessed November 29, 2021. <https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2019/03/medsci190024s.pdf>
130. Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Trends of reporting of 'serious' vs. 'non-serious' adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):201-204. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04185.x
131. Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. [French pharmacovigilance database system: examples of utilisation]. *Thérapie*. 1995;50(6):557-562.
132. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
133. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985;40(2):111-118.
134. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109-117. doi:10.2165/00002018-199920020-00002
135. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(2):127-140. doi:10.1111/j.1472-8206.2007.00552.x

136. UMC | Uppsala Monitoring Centre. Accessed November 29, 2021. <https://www.who-umc.org/>
137. Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):161-167. doi:10.1182/asheducation-2018.1.161
138. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(12):2723-2735. doi:10.1182/bloodadvances.2019001329
139. Conte C, Bourrel R, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Is there overuse of proton pump inhibitors in B-cell non-Hodgkin lymphomas? A cohort study based on the French health insurance database in the Midi-Pyrénées region. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(3):327-338. doi:10.1111/fcp.12436
140. Osorio S, Escudero-Vilaplana V, Gómez-Centuri6n I, et al. Drug-to-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. Is it a real problem? *Ann Hematol*. 2018;97(11):2089-2098. doi:10.1007/s00277-018-3413-7
141. Souty C, Launay T, Steichen O, et al. Use of the French healthcare insurance database to estimate the prevalence of exposure to potential drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(12):1675-1682. doi:10.1007/s00228-020-02952-7
142. Palmaro A, Gauthier M, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying cancer drug regimens in French health insurance database: An application in multiple myeloma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(12):1492-1499. doi:10.1002/pds.4266
143. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1545-1553. doi:10.1002/ijc.29889
144. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
145. Gelderblom H, K6hne CH, Launay-Vacher V, van Leeuwen RWF. Drug–drug interactions associated with kinase inhibitors: highlighting a new resource for oncologists and clinical pharmacists. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):752. doi:10.1093/annonc/mdw019
146. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: Prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer*. 2019;125(7):1155-1162. doi:10.1002/cncr.31917
147. Yamazaki S, Loi CM, Kimoto E, Costales C, Varma MV. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Understanding Bosutinib Drug-Drug Interactions: Importance of Intestinal P-Glycoprotein. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(8):1200-1211. doi:10.1124/dmd.118.080424
148. Abbas R, Boni J, Sonnichsen D. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of bosutinib, a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, when administered concomitantly to healthy subjects. *Drug Metab Pers Ther*. 2015;30(1):57-63. doi:10.1515/dmdi-2014-0026
149. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of aprepitant, a moderate CYP3A4 inhibitor, on bosutinib exposure in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):49-56. doi:10.1007/s00228-016-2108-z

150. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):57-63. doi:10.1007/s00228-016-2115-0
151. Mealey KL, Dassanayake S, Burke NS. Tyrosine kinase inhibitors enhance ciprofloxacin-induced phototoxicity by inhibiting ABCG2. *Oncology*. 2014;87(6):364-370. doi:10.1159/000366132
152. Ergun Y, Yildirim Ozdemir N, Toptas S, et al. Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study. *J BUON*. 2019;24(4):1719-1726.
153. Casarotto E, Noize P, Gouverneur A, et al. Overview of French databases available for studying anticancer drugs in real-life setting. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(1):76-85. doi:10.1111/fcp.12592
154. anx_152650_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210812152650/anx_152650_fr.pdf
155. anx_149406_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201116149406/anx_149406_fr.pdf
156. anx_150550_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150550/anx_150550_fr.pdf
157. anx_148826_fr.pdf. Accessed August 19, 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200727148826/anx_148826_fr.pdf
158. Thesaurus des interactions medicamenteuses. Published online 2020:257.
159. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification and DDD assignment. 16th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ . Accessed 03 April 2015.
160. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54(2):188-194. doi:10.1097/MLR.0000000000000471
161. Simard M, Rahme E, Calfat AC, Sirois C. Multimorbidity measures from health administrative data using ICD system codes: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(1):1-12. doi:10.1002/pds.5368
162. Bowlin SJ, Xia F, Wang W, Robinson KD, Stanek EJ. Twelve-month frequency of drug-metabolizing enzyme and transporter-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral enzyme-targeted kinase inhibitor antineoplastic agents. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(2):139-148. doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.020
163. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013;10(11):4055-4062. doi:10.1021/mp400403s

164. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):203-213. doi:10.1038/clpt.2012.73
165. Yu G, Zheng QS, Wang DX, Zhou HH, Li GF. Drug interactions between tyrosine-kinase inhibitors and acid suppressive agents: more than meets the eye. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e469-470. doi:10.1016/S1470-2045(14)70458-9
166. Oostendorp RL, Buckle T, Beijnen JH, van Tellingen O, Schellens JHM. The effect of P-gp (Mdr1a/1b), BCRP (Bcrp1) and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):31-40. doi:10.1007/s10637-008-9138-z
167. van Leeuwen RWF, Peric R, Hussaarts KGAM, et al. Influence of the Acidic Beverage Cola on the Absorption of Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1309-1314. doi:10.1200/JCO.2015.65.2560
168. Gauthier M, Conte C, Palmaro A, et al. Psychotropic drug initiation in patients diagnosed with chronic myeloid leukemia: a population-based study in France. *Fundam Clin Pharmacol.* Published online February 7, 2020. doi:10.1111/fcp.12544
169. Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(4):310-319. doi:10.1002/pds.1717
170. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine.* 2020;87(1):37-42. doi:10.1016/j.jbspin.2019.01.018
171. Ota S, Matsukawa T, Yamamoto S, et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):95-105. doi:10.1111/ejh.13081
172. Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol.* 2016;97(4):387-392. doi:10.1111/ejh.12743
173. Neves WB das, Brito AM de, Vasconcelos AP, Melo FC de BC, Melo RAM. Incidence and spatial distribution of Chronic Myeloid Leukemia by regions of economic development in the state of Pernambuco, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(3):212-215. doi:10.1016/j.htct.2018.08.009
174. Kuan JW, Melaine Michael S. The epidemiology of chronic myeloid leukaemia in southern Sarawak, Borneo Island. *Med J Malaysia.* 2018;73(2):78-85.
175. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation. *Am J Epidemiol.* 1996;143(11):1165-1173. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008695
176. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ.* 2016;354:i4515. doi:10.1136/bmj.i4515