



Centres de pharmacovigilance
BORDEAUX LIMOGES POITIERS



Effets indésirables des thérapies ciblées notifiés en Nouvelle-Aquitaine

Analyse des données de pharmacovigilance 2017-2021

Juillet 2024

CRPV de Poitiers : Dr Marion Allouchery, Pr Marie-Christine Pérault-Pochat

OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe Guyane : Dr Marion Louvrier, Dr Antoine Brouillaud

CRPV de Bordeaux : Dr Ghada Miremont, Pr Francesco Salvo

CRPV de Limoges : Dr Hélène Géniaux, Pr Marie-Laure Laroche

Remerciements à

Timothée Festal, Dr Nassir Mirfendereski et Dr Julien Mahé, Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers

Table des matières

Résumé	4
I. Introduction	5
II. Méthode	6
A. Données de consommation des thérapies ciblées en Nouvelle-Aquitaine	6
B. Données de pharmacovigilance	6
III. Résultats	7
A. Données de consommation des thérapies ciblées en Nouvelle-Aquitaine	7
B. Les thérapies ciblées anticancéreuses injectables dans les traitements du cancer dans les établissements de Nouvelle-Aquitaine	9
C. Données de pharmacovigilance	11
IV. Discussion et conclusion	19
Annexes	21

Table des tableaux

Tableau 1. Nombre de patients concernés par la prescription d'une thérapie ciblée en établissements de santé de Nouvelle-Aquitaine	9
Tableau 2. Distribution des notifications d'EI selon le type de notificateur	11
Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques des sujets ayant présenté un EI suspecté d'être en lien avec une thérapie ciblée.....	12
Tableau 4. Distribution des critères de gravité globalement et en fonction de l'âge	12
Tableau 5. Distribution des thérapies ciblées impliquées (n=1989).....	13
Tableau 6. Liste des 10 thérapies ciblées les plus fréquemment suspectées dans les EIs rapportés en Nouvelle-Aquitaine (principe actif, ATC niveau 5)	14
Tableau 7. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant présenté un EI suspecté d'être en lien avec au moins un ICI	16
Tableau 8. Distribution des EIG associés aux ICI en fonction du critère de gravité (n=353) ...	16
Tableau 9. Distribution des EIG chez les patients ≥ 75 ans en fonction du critère de gravité (n=313)	18

Table des figures

Figure 1. Répartition par type d'anticancéreux par année en Nouvelle-Aquitaine (%).....	7
Figure 2. Répartition des 10res thérapies ciblées par nombre de consommateurs en Nouvelle-Aquitaine	8
Figure 3. Nombre de consommateurs par classe d'anticancéreux en Nouvelle-Aquitaine	9
Figure 4. Distribution des EI selon le SOC et la gravité	15
Figure 5. Distribution des EI associés aux ICI selon le SOC et la gravité	17
Figure 6. Distribution des EI chez les patients ≥ 75 ans selon le SOC et la gravité	18

Table des annexes

Tableau A1. Description des EI, selon le niveau <i>High Level Term</i> de la classification MedDRA (fréquence $\geq 1\%$) (n=3322).....	21
Tableau A2. Description des EI pour lesquels un ICI est suspecté, selon le niveau <i>High Level Term</i> de la classification MedDRA (fréquence $\geq 1\%$) (n=960).....	22
Tableau A3. Description des EI chez les patients ≥ 75 ans, selon le niveau <i>High Level Term</i> de la classification MedDRA (fréquence $\geq 1\%$) (n=758).....	23

Résumé

Entre 2017 et 2021, 1761 notifications d'effet indésirable (EI) comportant au moins une thérapie ciblée parmi les médicaments suspectés ont été enregistrés par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, Limoges et Poitiers, pour un total de 3322 EI. La très grande majorité des notifications provenait des établissements de santé, en particulier des médecins spécialistes. Par ailleurs, plus de la moitié des cas (63,4%) provenaient de la notification spontanée mais il faut également souligner la part importante du recueil actif des notifications par les CRPV (36,4%).

Plus de la moitié des notifications d'EI (59,3%) concernait des patients âgés ≥ 65 ans, 23,6% des patients âgés ≥ 75 ans. Environ 75% des notifications étaient graves, avec une hospitalisation et/ou une prolongation d'hospitalisation dans 65,1% des cas et le décès dans 4,2% des cas. Des proportions similaires étaient retrouvées dans le sous-groupe des patients âgés ≥ 75 ans. La distribution des EI par classe organe était également superposable entre les 2 groupes d'âge (< 75 ans et ≥ 75 ans). L'ensemble de ces données justifie l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients âgés voire très âgés après une évaluation onco-gériatrique attentive, alors que certaines études évoquent encore leur sous-utilisation dans cette population dans certaines indications (1–4).

Les anticorps monoclonaux, et en particulier les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) faisaient partie des médicaments les plus fréquemment rapportés dans les notifications d'EI. Ils représentaient plus de 25% des médicaments suspectés chez l'ensemble des patients, et 15,3% des médicaments suspectés chez les patients âgés ≥ 75 ans. Leur utilisation croissante, leurs mécanismes d'action et leurs effets indésirables inédits expliquent le taux de notification élevé (29,3%) pour cette classe thérapeutique pour la région Nouvelle-Aquitaine, à l'image de celui observé au niveau national (27,1%, données issues de la base de données VigiBase®).

En conclusion, ce rapport souligne l'apport des CRPV dans l'évaluation du profil de sécurité des médicaments anticancéreux en post AMM. Il fournit également des éléments rassurants quant à l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients âgés voire très âgés. Enfin, il souligne la part croissante des ICI dans la prise en charge du cancer, mais aussi, l'importante nécessité d'une meilleure connaissance de leur profil de sécurité.

I. Introduction

Un effet indésirable (EI) est une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle (Bonnes pratiques de pharmacovigilance, mai 2022).

Un EI est considéré comme grave dès lors qu'il entraîne le décès, la mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une invalidité ou incapacité significative, des anomalies ou malformations congénitales. Un EI peut être également considéré grave s'il est jugé comme tel par un professionnel de santé.

Dans le cadre de leur activité territoriale, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont élaboré une liste d'actions territoriales devant contribuer à améliorer la santé de la population et le pilotage sanitaire en Nouvelle-Aquitaine. Ce rapport présente le bilan des EI des thérapies ciblées notifiés en Nouvelle-Aquitaine sur la période 2017-2021. Au-delà de la description globale des EI sur la période, ce rapport présente également un bilan des EI associés aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI), lesquels constituent l'une des classes thérapeutiques les plus récentes et l'un des 1^{ers} postes de dépenses pour les anticancéreux dans les établissements hospitaliers, ainsi qu'un bilan des EI rapportés chez patients âgés de ≥ 75 ans, pour lesquels les données de sécurité à l'issue des essais cliniques sont souvent limitées voire inexistantes.

II. Méthode

A. Données de consommation des thérapies ciblées en Nouvelle-Aquitaine

Afin de mettre en perspective les données d'effets indésirables au regard de l'utilisation des thérapies ciblées, l'OMEDIT a réalisé une analyse des données de consommation en Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021, avec 2 approches :

- La consommation de thérapies ciblées anticancéreuses en ville à partir des données de remboursement de l'assurance maladie. Le travail a été restreint aux anticancéreux oraux qui représentent la quasi-totalité des traitements anticancéreux en ville ;
- La consommation de thérapies ciblées à l'hôpital correspondant aux anticancéreux injectables pris en charge en sus des GHS et retrouvées dans les données PMSI. L'analyse exclut les médicaments en accès précoce et accès compassionnel.

A noter que les données relatives au nombre de patients avec prescriptions d'anticancéreux oraux de thérapies ciblées au sein d'un établissement de santé ne sont pas disponibles sur les données régionales ou nationales. Néanmoins, ces patients sont comptabilisés lors de la délivrance de leurs traitements en ville. L'analyse ne prend par ailleurs pas en compte les patients ayant une dispensation de thérapie ciblée en rétrocession hospitalière.

B. Données de pharmacovigilance

Les données utilisées correspondent aux données renseignées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) par les CRPV de Bordeaux, Limoges et Poitiers.

L'analyse descriptive a porté sur les effets indésirables (EI) des thérapies ciblées notifiés entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2021. Toutes les notifications d'EI comportant au moins une thérapie ciblée parmi les médicaments suspectés étaient incluses. Pour rappel, les thérapies ciblées comprennent l'ensemble des médicaments anticancéreux ciblant une anomalie propre au cancer.

La classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) est utilisée dans la base nationale de pharmacovigilance ; il s'agit d'une classification hiérarchique permettant une description des médicaments selon cinq niveaux, du plus large, correspondant aux systèmes d'organes cibles, au plus fin, la substance chimique. Quant au codage des effets indésirables, il fait intervenir la classification MedDRA ; elle est organisée de façon hiérarchique et permet une description des effets indésirables selon différents niveaux de granularité, du concept le plus large (*System organ class, SOC*) au plus précis (*Preferred term, PT*).

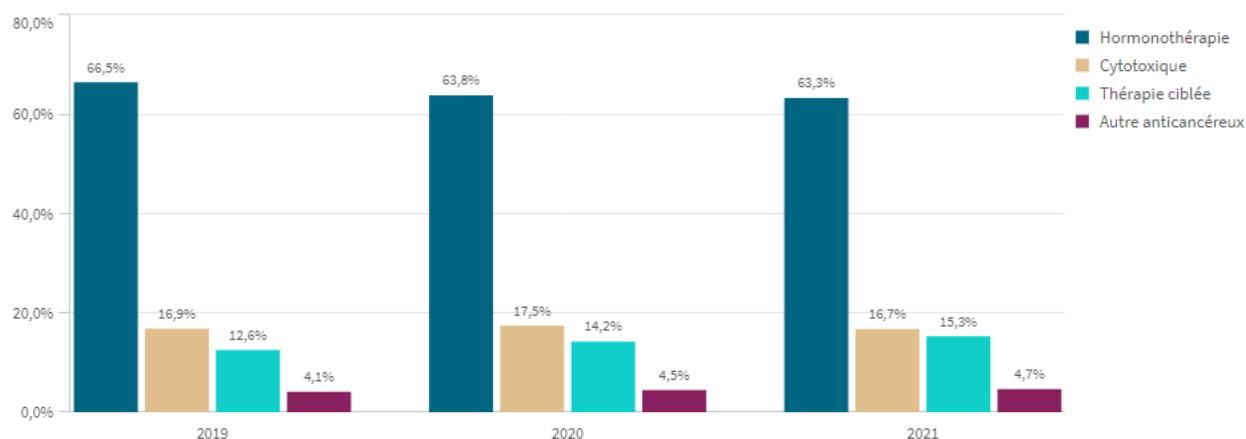
III. Résultats

A. Données de consommation des thérapies ciblées en Nouvelle-Aquitaine

1. Place des thérapies ciblées parmi les anticancéreux oraux en ville

En 2021, 37 780 patients ont reçu une dispensation en ville pour une hormonothérapie, 9 985 pour un cytotoxique et 9 106 patients pour une thérapie ciblée. On observe une augmentation annuelle de la part de thérapies ciblées parmi l'ensemble des anticancéreux oraux entre 2019 (12,5%) et 2021 (15,3%) (Figure 1).

Répartition par type d'anticancéreux par année en Nouvelle-Aquitaine (%)



Source données : Assurance Maladie - DCGDR Nouvelle-Aquitaine - traitement OMEDIT NAGG

Figure 1. Répartition par type d'anticancéreux par année en Nouvelle-Aquitaine (%)

2. Les thérapies ciblées anticancéreuses par voie orale en ville

La figure 2 présente les 10^{res} thérapies ciblées orales (en ATC 5) par nombre de consommateurs en Nouvelle-Aquitaine. On observe un essor important du nombre de patients bénéficiant d'un traitement par thérapie ciblée orale entre 2017 et 2021, renforcé par l'arrivée de nouveaux médicaments. Depuis 2018, le palbociclib dans le cadre de son AMM dans le traitement du cancer du sein RH+ et HER2 -, est la thérapie ciblée la plus dispensée en ville avec 1 846 patients en 2021 en Nouvelle-Aquitaine ; le nombre de patients traités est en constante augmentation entre 2017 et 2021. En onco-hématologie, l'imatinib constitue, entre 2018 et 2021, le 2^e anticancéreux oral de thérapie ciblée le plus prescrit, avec un nombre de patients annuel qui reste stable (entre 848 en 2017 et 876 en 2021). L'ibrutinib, indiqué dans le traitement des hémopathies malignes B, connaît une augmentation importante du nombre de patients traités entre 2017 et 2021 (dont 15% d'augmentation entre 2020 et 2021). Avec 865 patients en 2021, l'ibrutinib se place en 3^e position régionale après l'imatinib.

Top 10 Nombre de consommateurs en Nouvelle-Aquitaine

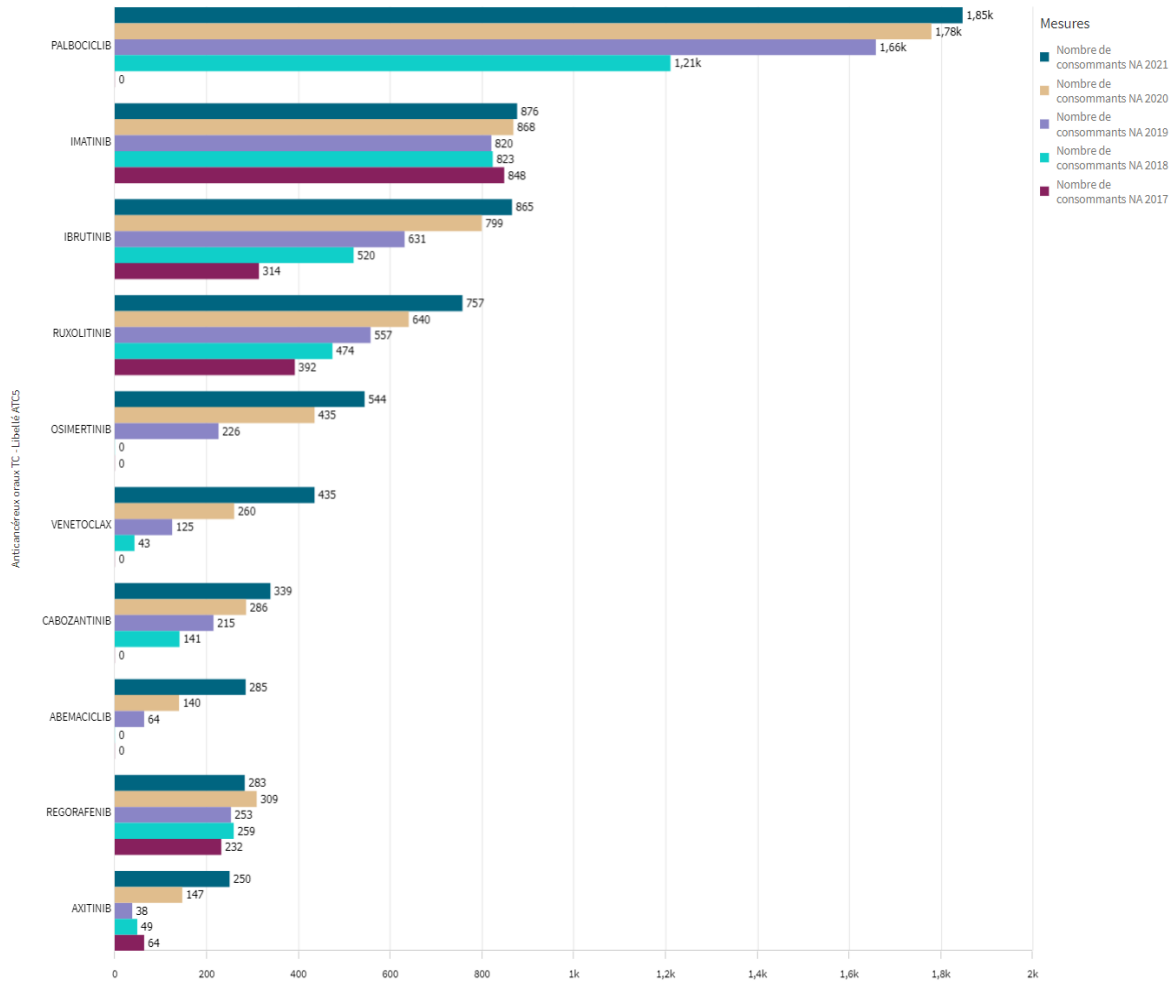
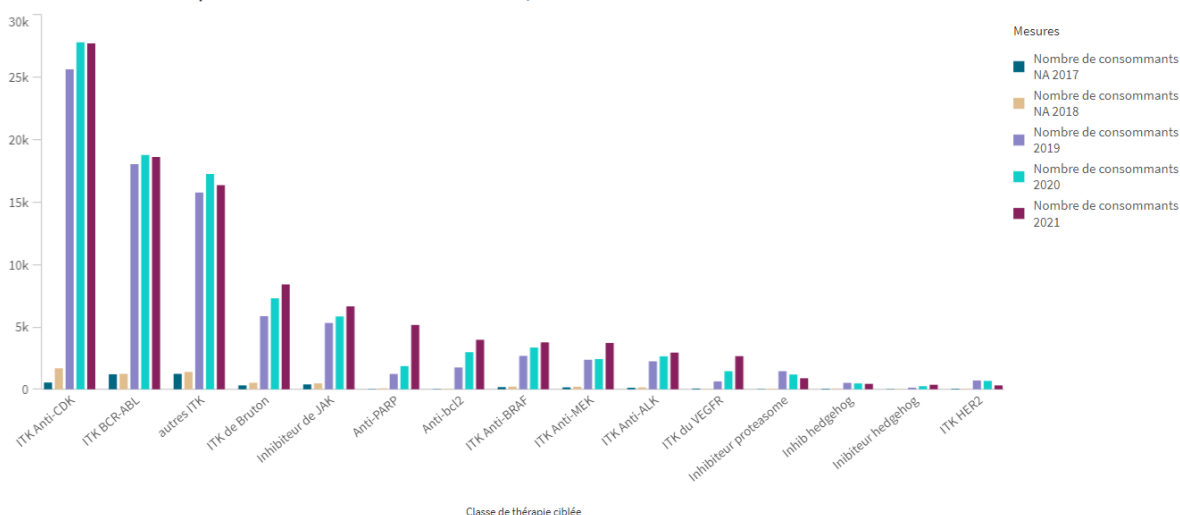


Figure 2. Répartition des 10es thérapies ciblées par nombre de consommateurs en Nouvelle-Aquitaine

L'analyse par classe de thérapies ciblées souligne l'importante utilisation des anti-CDK, des inhibiteurs de BCR-ABL (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib) et des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (ibrutinib) (Figure 3). Sur l'année 2021, près de 80% des patients concernés par un remboursement d'une thérapie ciblée anticancéreuse en ville sont âgés de plus de 60 ans.

Nombre de consommateurs par classe d'anticancéreux - Nouvelle-Aquitaine



Source : OpenMedic - traitement OMEDIT NAGG

Figure 3. Nombre de consommateurs par classe d'anticancéreux en Nouvelle-Aquitaine

B. Les thérapies ciblées anticancéreuses injectables dans les traitements du cancer dans les établissements de Nouvelle-Aquitaine

Le tableau 1 présente le nombre de patients concernés par au moins une administration de thérapie ciblée anticancéreuse prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation (« liste en sus ») dans les établissements de Nouvelle-Aquitaine entre 2017 et 2021.

Tableau 1. Nombre de patients concernés par la prescription d'une thérapie ciblée en établissements de santé de Nouvelle-Aquitaine

	Nombre de patients				
	2017	2018	2019	2020	2021
Anticorps monoclonaux					
Anti-CD19					
Blinatumomab	11	30	34	28	35
Anti-CD20					
Obinutuzumab	58	100	116	167	210
Ofatumumab	8	11			
Rituximab	3694	3995	4130	4334	4457
Anti-CD30					
Brentuximab védotin	101	110	126	156	142
Anti-CD38					
Daratumumab	3	3	260	519	1118
Isatumumab					3
Anti-EGFR					
Cétuximab	1176	1056	982	942	799
Panitumumab	475	471	508	541	509
Anti-HER2					
Pertuzumab	365	417	458	501	521
Pertuzumab/trastuzumab					85

Trastuzumab	1998	2020	2058	2077	2112
Trastuzumab déruxtécane					25
Trastuzumab emtansine	174	174	204	276	412
Anti-VEGF					
Bévacizumab	3112	3182	3115	3124	3264
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire					
Atézolizumab			355	441	394
Avélumab			25	39	82
Cémiplimab			3	11	6
Durvalumab		11	57	266	471
Ipilimumab	61	39	28	142	228
Nivolumab	1433	1921	2040	1971	1742
Pembrolizumab	344	986	1268	2930	3890
Autres					
Inhibiteurs du protéasome					
Bortézomib	1075	1001	966	962	871
Carfilzomib		90	171	197	195
Anti-VEGF					
Aflibercept	296	295	290	330	272
CarT cells					
Axicabtagène ciloleucl				10	14
Bréxucabtagène autoleucl					
Tisagenlecleucl				4	23
Radiopharmaceutiques					
Ibritumomab tiuxétan	2	1	1		

La classe des ICI regroupe le plus grand nombre de patients en 2021 (n=3 890 patients traités par pembrolizumab, n=1742 patients traités par nivolumab). Cette classe connaît une augmentation importante des prescriptions en lien avec l'arrivée progressive de nouvelles spécialités sur cette période et avec l'extension progressive de leurs indications. Les antiCD20 (incluant le rituximab, avec des indications hors onco-hématologie), les anti VEGF (incluant le bévacizumab) et les anti-HER2 (incluant le trastuzumab) font partie des anticorps monoclonaux les plus utilisés entre 2017 et 2021.

C. Données de pharmacovigilance

1. Notificateurs et modes de recueil des notifications

Entre 2017 et 2021, 1761 notifications d'EI comportant au moins une thérapie ciblée parmi les médicaments suspectés ont été enregistrés par les CRPV de Bordeaux, Limoges et Poitiers (Annexe, tableau A1). La très grande majorité des notifications provenait des établissements de santé (97,1%), en particulier des médecins spécialistes (71,3%) (Tableau 2). Plus d'un quart des cas provenait des pharmaciens (25,5%), exerçant dans la quasi-totalité des cas en établissements de santé (96,9%). Les médecins généralistes ne représentaient que 0,9% des déclarants. La notification spontanée auprès des CRPV constituait le principal mode de signalement (63,4%), suivi du recueil dit actif par visite des membres des CRPV auprès des services hospitaliers (36,4%). Seules 2,6% des notifications d'EI provenaient du portail numérique du ministère de la Santé (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>).

Tableau 2. Distribution des notifications d'EI selon le type de notificateur

Notificateur	n (%)
Médecins spécialistes	1256 (71,3)
Pharmaciens	449 (25,5)
Autres professionnels de santé*	28 (1,6)
Médecins généralistes	15 (0,9)
Non professionnels de santé (particuliers)	13 (0,7)

*Sages-femmes, kinésithérapeutes, infirmiers et chirurgiens-dentistes

2. Caractéristiques sociodémographiques des sujets ayant présenté un EI suspecté d'être en lien avec une thérapie ciblée

Plus de la moitié des notifications d'EI (56,7%) concernait des hommes, 59,3% des patients (n=1045) étaient âgés ≥ 65 ans, 23,6% ≥ 75 ans (Tableau 3). Deux cas concernaient une exposition accidentelle à une thérapie ciblée pendant la grossesse : petit poids de naissance chez un enfant exposé au 1^{er} trimestre de grossesse à l'imatinib dans un contexte de leucémie myéloïde chronique chez la mère, oligoamnios à 37 semaines d'aménorrhée chez une patiente traitée par le nilotinib pour une leucémie myéloïde chronique. L'EI était en lien avec une interaction médicamenteuse dans 5 cas (0,3%), une erreur médicamenteuse dans 4 cas (0,2%).

Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques des sujets ayant présenté un EI suspecté d'être en lien avec une thérapie ciblée

	n=1761
Hommes, n (%)	998 (56,7)
Age, années	
Moyenne (écart-type)	65,2 (13,7)
Médiane (intervalle interquartile)	67,0 (59-100)
Minimum-maximum	0-100
Age, n (%)	
≤15 ans	15 (0,9)
16-64 ans	683 (38,8)
65-74 ans	629 (35,7)
≥75 ans	416 (23,6)
Non renseigné	18 (1,1)

3. Description des EI suspectés d'être en lien avec une thérapie ciblée

a. Gravité/critère de gravité

Environ 75% (n=1297) des notifications d'EI étaient graves. Les effets indésirables graves (EIG) étaient responsables d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation dans 65,1% des cas (Tableau 4). Dans 54 cas (4,2%), l'EIG a pu contribuer au décès du patient, avec des proportions quasi similaires entre les patients âgés <75 ans et ceux âgés ≥75 ans.

Tableau 4. Distribution des critères de gravité globalement et en fonction de l'âge

Critère de gravité*, n (%)	EIG	EIG <75 ans	EIG ≥75 ans
	n=1297	n=973†	n=313†
Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation	844 (65,1)	616 (63,3)	222 (70,9)
Autre situation médicale grave	385 (29,7)	306 (31,4)	76 (24,3)
Mise en jeu du pronostic vital	72 (5,6)	55 (5,7)	16 (5,1)
Décès	54 (4,2)	38 (3,9)	14 (4,5)
Incapacité/invalidité	32 (2,5)	28 (2,9)	4 (1,3)

*Une notification d'EI peut comporter plusieurs critères de gravité.

†La classe d'âge n'était pas connu pour 11 patients.

b. Description des thérapies ciblées impliquées

- Distribution des thérapies ciblées par classe/sous classe

Un total de 1989 thérapies ciblées a été suspecté dans la survenue des 3322 EI. Les anticorps monoclonaux étaient les plus fréquemment suspectés (n=1118, 43,0%), suivis des inhibiteurs de tyrosine kinase (n=710, 27,3%) (Tableau 5). Un ICI était rapporté dans la moitié des cas impliquant un anticorps monoclonal (50,5%). En sus de la thérapie ciblée, un cytotoxique était suspecté dans 332 cas (18,9%).

Tableau 5. Distribution des thérapies ciblées impliquées (n=1989)

Thérapie ciblée suspectée	n (%)
Anticorps monoclonaux	1118 (43,0)
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	565 (21,7)
Anti-CD20	141 (5,4)
Anti-EGFR	117 (4,5)
Anti-HER2	108 (4,2)
Anti-VEGF	104 (4,0)
Anti-CD38	28 (1,1)
Anti-CD30	24 (0,9)
Autres	18 (0,7)
Anti-CD19	8 (0,3)
Anti-CD33	5 (0,2)
Inhibiteurs de protéine kinase	710 (27,3)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton	186 (7,2)
Autres	138 (5,3)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL	100 (3,8)
Anti-BRAF	69 (2,7)
Anti-MEK	67 (2,6)
Anti-CDK	37 (1,4)
Inhibiteurs de mTOR	34 (1,3)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR	23 (0,9)
Anti-ALK	22 (0,8)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase du VEGFR	17 (0,7)
Inhibiteurs de JAK	13 (0,5)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase HER2	4 (0,2)
Autres	161 (6,2)
Inhibiteurs du protéasome	83 (3,2)
Anti-PARP	27 (1,0)
Autres	17 (0,7)
Protéine de fusion recombinante dirigée contre le VEGF	15 (0,6)
Anti-bcl2	11 (0,4)
Inhibiteurs de HDAC	4 (0,2)
Inhibiteurs de la voie hedgehog	3 (0,1)
Radiopharmaceutiques	1 (0,0)

- Distribution des thérapies ciblées impliquées par médicament

Le nivolumab (anti-PD1), le pembrolizumab (anti-PD1), l'ibrutinib (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), le rituximab (anti-CD20) et le bévacizumab (anti-VEGF) faisaient partie des 5 thérapies ciblées les plus fréquemment suspectées (Tableau 6). L'ibrutinib était ici surreprésenté du fait de la réalisation d'une étude observationnelle sur le profil de sécurité de cet inhibiteur de protéine kinase au sein du CHU de Poitiers.

Tableau 6. Liste des 10 thérapies ciblées les plus fréquemment suspectées dans les EIs rapportés en Nouvelle-Aquitaine (principe actif, ATC niveau 5)

	n (%)
Nivolumab	225 (12,8)
Pembrolizumab	212 (12,0)
Ibrutinib	181 (10,3)
Rituximab	132 (7,5)
Bévacizumab	104 (5,9)
Cétuximab	96 (5,5)
Trastuzumab	70 (4,0)
Ipilimumab	70 (4,0)
Bortézomib	54 (3,1)
Imatinib	43 (2,4)

- Description des EI

Si l'on s'intéresse au plus haut niveau de description (SOC), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour les thérapies ciblées étaient les affections de la peau et du tissu sous cutané (17,7%), les troubles généraux et anomalies du site d'administration (10,5%) et les affections gastro-intestinales (10,2%). La répartition des EI en fonction du SOC et de la gravité est présentée dans la Figure 4.

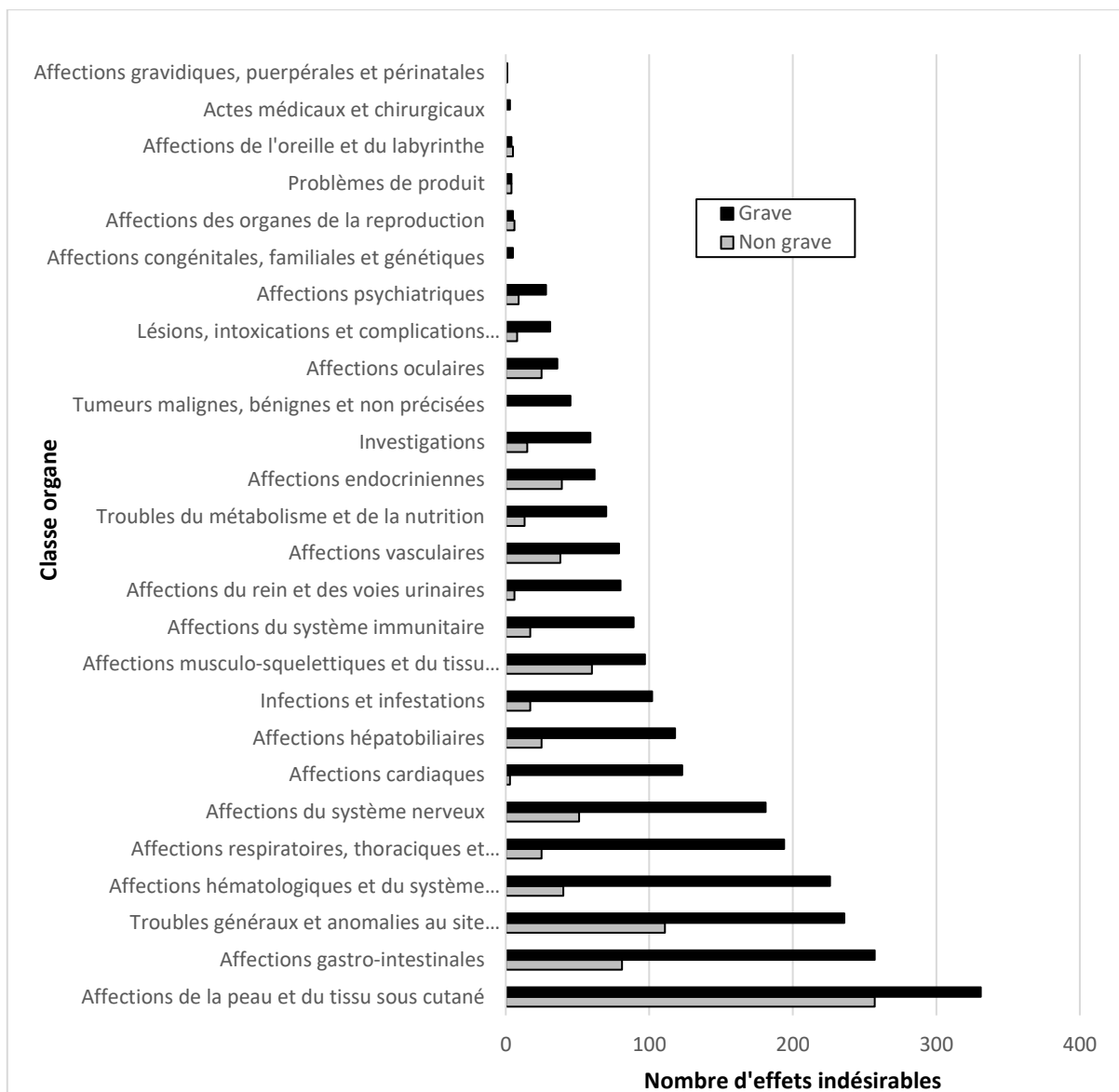


Figure 4. Distribution des EI selon le SOC et la gravité

Un total de 3322 EI a été saisi dans la base de pharmacovigilance pour la description des 1761 notifications. Le détail des principaux EI (niveau *High Level Term*, fréquence $\geq 1\%$) est présenté en annexe, dans le tableau A1. Les EI les plus fréquents étaient : les **éruptions cutanéomuqueuses** (4,1%), les **atteintes hépatiques** (3,0%), les **diarrhées** (2,6%), l'**asthénie** (2,2%) et les **thrombopénies** (2,1%).

4. Focus sur les EIs suspectés d'être en lien avec un ICI

Au total, 516 cas d'EI pour lesquels un ICI était suspecté ont été rapportés sur la période en Nouvelle-Aquitaine. Plus de 80% provenaient des médecins spécialistes, en particulier hospitaliers (84,9%). Environ 2% des notifications provenait du portail du ministère de la Santé. Environ 60% des patients ayant présenté un EI sous ICI étaient des hommes, d'âge médian 67 ans (intervalle interquartile 59-74) (Tableau 7). Vingt-deux pour cent des patients

étaient âgés de ≥ 75 ans. L'ICI était prescrit pour un cancer solide dans 94% des cas (majoritairement un mélanome (45,7%) ou un cancer pulmonaire (31,2%)).

Tableau 7. Caractéristiques sociodémographiques des patients ayant présenté un EI suspecté d'être en lien avec au moins un ICI

	n=516
Hommes, n (%)	320 (62,0)
Age, années	
Moyenne (+/- écart-type)	65,7 (12,7)
Médiane (intervalle interquartile)	67 (59-74)
Minimum-maximum	17-100
Age, n (%)	
15-64 ans	204 (39,5)
65-74 ans	195 (37,8)
≥ 75 ans	112 (21,7)
Non renseigné	5 (1,0)

Plus de deux tiers des cas (n=353, 68,4%) étaient graves, avec une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation dans 71,7% des cas d'EIG (Tableau 8). Le décès du patient était rapporté dans 4,8% des notifications d'EIG.

Tableau 8. Distribution des EIG associés aux ICI en fonction du critère de gravité (n=353)

	n (%)
Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation	253 (71,7)
Autre situation médicale grave	83 (23,5)
Décès	17 (4,8)
Incapacité ou invalidité permanente	15 (4,2)
Mise en jeu du pronostic vital	12 (3,4)

*Une notification d'EI peut comporter plusieurs critères de gravité.

Le nivolumab (39,8%), le pembrolizumab (37,5%) et l'ipilimumab (12,4%) faisaient partie des ICIs les plus fréquemment associés à la survenue d'EI.

Au total, 960 EI étaient rapportés pour les 516 notifications d'EI. De façon globale, les EI cutanéomuqueux (22,6%), gastro-intestinaux (12,5%) et endocriniens (9,9%) étaient les plus fréquemment notifiés (Figure 5). Parmi les EIG associés aux ICIs, les EI cutanés (10,9%), gastro-intestinaux (10,4%) et hépatobiliaires (7,4%) étaient les plus représentés. Le détail des principaux EI (niveau *High Level Term*, fréquence $\geq 1\%$) est présenté en annexe, dans le tableau A2.

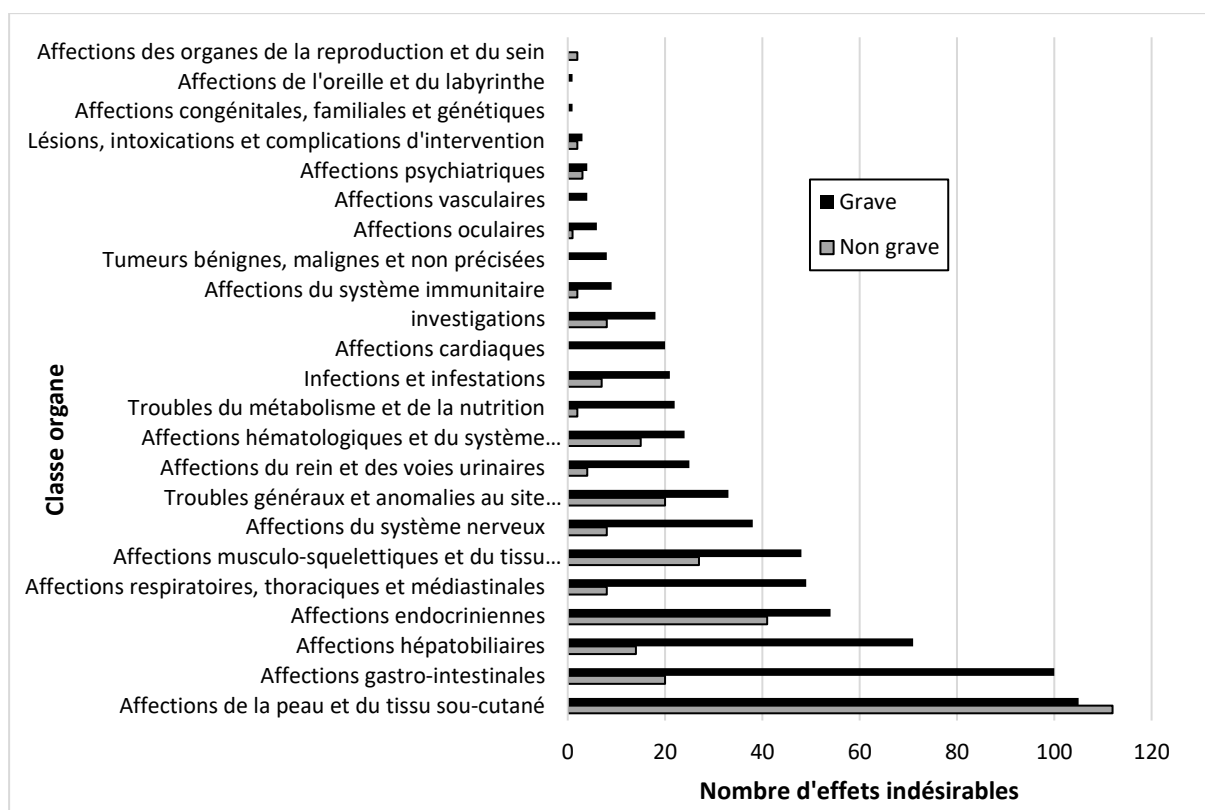


Figure 5. Distribution des EI associés aux ICI selon le SOC et la gravité

5. Focus sur les EIs concernant des patients ≥ 75 ans

Au total, 416 cas d'EI concernant des patients ≥ 75 ans ont été notifiés pour la région Nouvelle-Aquitaine. Près de 75% provenaient des médecins spécialistes, en particulier hospitaliers (91,8%). Environ 3% des notifications provenait du portail du ministère de la Santé. Environ 60% des patients étaient des hommes, d'âge médian 79 ans (intervalle interquartile 77-83) (Tableau 8). Les patients étaient traités pour un cancer solide dans 55,3% des cas (en particulier un mélanome (17,5%), un cancer bronchopulmonaire (7,7%) ou un cancer du sein (7,2%)).

Tableau 8. Caractéristiques sociodémographiques des patients ≥ 75 ans ayant présenté un EI

	n=416
Hommes, n (%)	251 (60,3)
Age, année	
Moyenne (+/- écart-type)	80,4 (4,4)
Médiane (intervalle interquartile)	79 (77-83)
Minimum-maximum	75-100

Plus de trois quarts des cas (n=313, 75,2%) étaient graves, avec une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation dans 70,9% des cas d'EIG (Tableau 9). Le décès du patient était rapporté dans 14 notifications d'EIG (4,5%).

Tableau 9. Distribution des EIG chez les patients ≥75 ans en fonction du critère de gravité (n=313)

	n (%)
Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation	222 (70,9)
Autre situation médicale grave	76 (24,3)
Mise en jeu du pronostic vital	16 (5,1)
Décès	14 (4,5)
Incapacité ou invalidité permanente	4 (1,3)

*Une notification d'EI peut comporter plusieurs critères de gravité.

L'ibrutinib (11,7%), le pembrolizumab (7,7%), le rituximab (7,2%), le nivolumab (6,4%) et le cétuximab (3,4%) faisaient partie des 5 thérapies ciblées les plus fréquemment impliquées chez les patients âgés ≥75 ans.

Un total de 758 EI a été rapporté pour les 416 cas d'EI. Parmi les EIG, les EI cutanés (13,0%), gastro-intestinaux (11,6%) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (9,6%) étaient le plus fréquents chez les patients âgés de ≥75 ans (Figure 6). Le détail des principaux EI (niveau *High Level Term*, fréquence ≥1%) est présenté, en annexe dans le tableau A3.

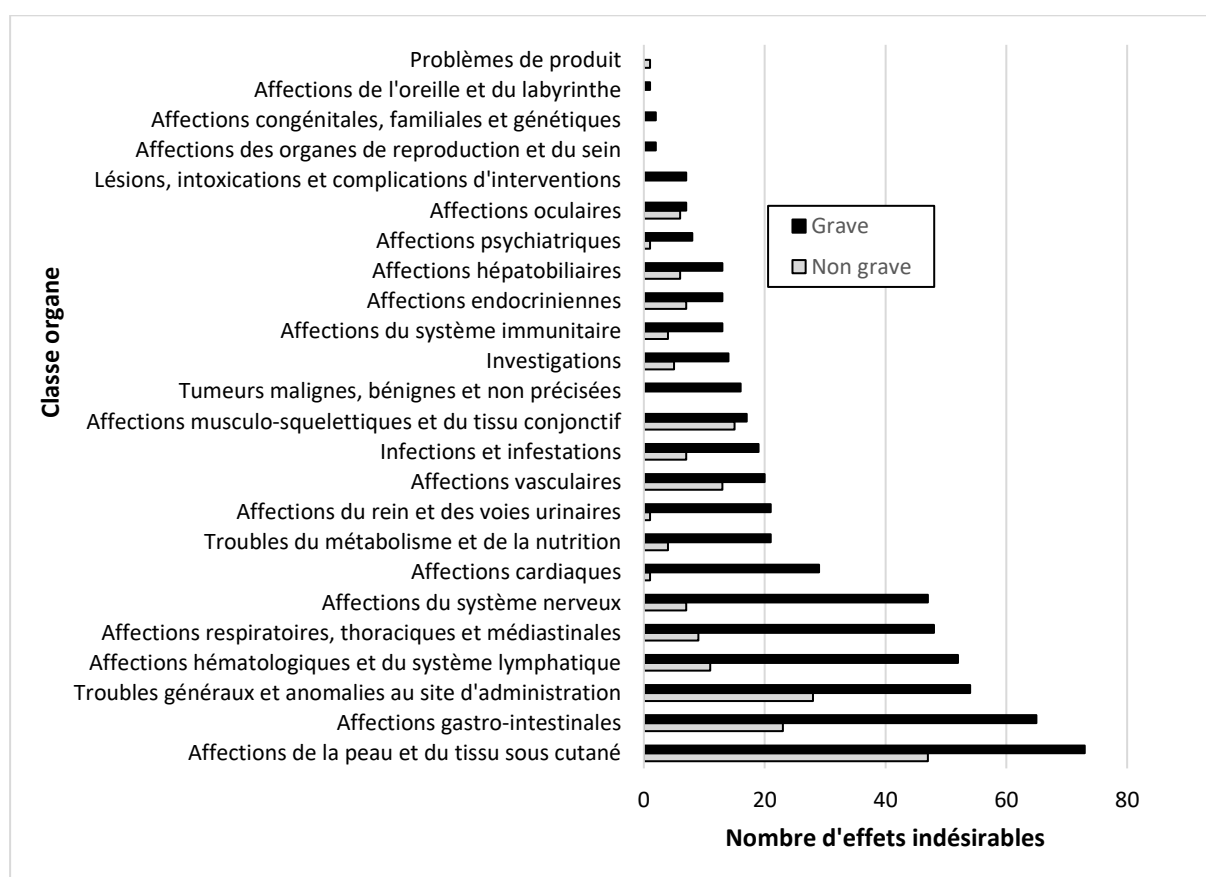


Figure 6. Distribution des EI chez les patients ≥75 ans selon le SOC et la gravité

IV. Discussion et conclusion

Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées. Ces dernières représentaient ainsi 60% des AMM initiales octroyées dans le cancer entre 2012 et 2015 (5). Entre 2017 et 2021, 1761 notifications d'EI comportant au moins une thérapie ciblée parmi les médicaments suspectés ont été enregistrées par les CRPV de Bordeaux, Limoges et Poitiers, pour un total de 3322 EI. La très grande majorité des notifications provenait des établissements de santé, en particulier des médecins spécialistes. Par ailleurs, plus de la moitié des cas (63,4%) provenait de la notification spontanée mais il faut également souligner la part importante du recueil actif des notifications par les CRPV (36,4%).

Plus de la moitié des notifications d'EI (59,3%) concernait des patients âgés ≥ 65 ans, 23,6% des patients âgés ≥ 75 ans. Ce rapport fournit ainsi des éléments indispensables à l'utilisation et à la sécurité des thérapies ciblées chez les patients âgés voire très âgés, généralement sous représentés dans les essais cliniques. En effet, au-delà de la limite d'âge imposée dans certains essais cliniques, certains patients âgés ≥ 65 ans sont exclus du fait d'une altération de l'état général évalué par le score de performance ou encore de certaines comorbidités (en particulier l'insuffisance rénale). Dans le cancer colorectal, 40% des patients inclus dans les essais cliniques étaient âgés ≥ 65 ans, alors qu'ils représentent 60% de la population générale aux USA (6). Une étude américaine récente montrait ainsi que 75% des patients traités pour un myélome multiple réfractaire en situation réelle de soins ne répondaient pas aux critères d'inclusion des essais cliniques (7).

Environ 75% des notifications d'EI étaient graves. L'EI conduisait à une hospitalisation ou à une prolongation d'hospitalisation dans 65,1% des cas et au décès du patient dans 4,2% des cas. Des proportions similaires étaient retrouvées dans le sous-groupe des patients âgés ≥ 75 ans. La distribution des EI par classe organe était également superposable entre les 2 groupes d'âge (< 75 ans et ≥ 75 ans). L'ensemble de ces données justifie l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients âgés voire très âgés après une évaluation onco-gériatrique attentive, alors que certaines études évoquent encore leur sous-utilisation dans cette population dans certaines indications (1–4).

Les anticorps monoclonaux, et en particulier les ICI, faisaient partie des médicaments les plus fréquemment rapportés dans les notifications d'EI. Ils représentaient plus de 25% des médicaments suspectés chez l'ensemble des patients, et 15,3% des médicaments suspectés chez les patients âgés ≥ 75 ans. En effet, au-delà de leur utilisation croissante en oncologie et en oncohématologie, leur mécanisme d'action particulièrement innovant et leurs effets indésirables immunologiques inédits expliquent le taux de notification élevé (29,3%) pour cette classe thérapeutique sur la période en Nouvelle-Aquitaine, à l'image de celui observé au niveau national (27,1%, données issues de la base de données VigiBase®).

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, administrés par voie orale, au domicile du patient, et le plus souvent jusqu'à progression, sont particulièrement à risque d'interactions ou encore d'erreurs médicamenteuses. Ils ne représentent cependant qu'un tiers des médicaments impliqués dans la survenue des EI notifiés dans ce bilan. Ceci est à mettre en perspective avec la part

limitée des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine dans les déclarations d'EI, pourtant de plus en plus impliqués dans le suivi ambulatoire des patients traités par thérapies ciblées. Les efforts doivent être poursuivis afin de sensibiliser ces professionnels de santé aux enjeux de la pharmacovigilance en oncologie.

En conclusion, ce rapport souligne l'apport des CRPV dans l'évaluation du profil de sécurité des médicaments anticancéreux en post AMM. Il fournit également des éléments rassurants quant à l'utilisation des thérapies ciblées chez les patients âgés voire très âgés, pour lesquels les données à l'issue des essais cliniques sont souvent limitées voire inexistantes. Enfin, il souligne la part croissante des ICI dans la prise en charge du cancer, mais aussi, comme le souligne le Plan Cancer 2011-2015, l'importante nécessité d'une meilleure connaissance de leur profil de sécurité.

Annexes

I. Résultats

Tableau A1. Description des EI, selon le niveau *High Level Term* de la classification MedDRA (fréquence $\geq 1\%$)
(n=3322)

<i>System Organ Class/High Level Term</i>	n (%)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Rashes, éruptions et exanthèmes	137 (4,1)
Prurit	82 (2,5)
Erythèmes	59 (1,8)
Dermites dues à des agents spécifiques	41 (1,2)
Troubles d'hypopigmentation	34 (1,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Etats asthéniques	72 (2,2)
Signes et symptômes généralisés	62 (1,9)
Troubles fébriles	60 (1,8)
Œdèmes	38 (1,1)
Affections gastro-intestinales	
Diarrhées (hors infectieuses)	87 (2,6)
Nausées et vomissements	69 (2,1)
Colites (hors infectieuses)	34 (1,0)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombopénies	71 (2,1)
Neutropénies	61 (1,8)
Insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques	39 (1,2)
Anémies	37 (1,1)
Affections du système nerveux	
Paresthésies et dysesthésies	36 (1,1)
Hémorragies du SNC et AVC	36 (1,1)
Neuropathies périphériques	35 (1,1)
Affections respiratoires, médiastinales et thoraciques	
Pneumopathies	51 (1,5)
Anomalies respiratoires	49 (1,5)
Affections hépatobiliaires	
Lésions hépatocellulaires et hépatites	98 (3,0)
Cholestase et ictère	34 (1,0)
Affections du système immunitaire	
Affections allergiques	65 (2,0)
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdies	38 (1,1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Atteintes et insuffisances rénales	57 (1,7)

Tableau A2. Description des EI pour lesquels un ICI est suspecté, selon le niveau *High Level Term* de la classification MedDRA (fréquence $\geq 1\%$) (n=960)

System Organ Class/High Level Term	n (%)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Rashes, éruptions et exanthèmes	42 (4,4)
Troubles d'hypopigmentation	37 (3,9)
Prurit	36 (3,8)
Hyperkératoses	14 (1,5)
Dermites et eczémas	13 (1,4)
Affections bulleuses	11 (1,1)
Erythèmes	10 (1,0)
Manifestations psoriasiques	10 (1,0)
Affections gastro-intestinales	
Colites (hors infectieuses)	41 (4,3)
Diarrhées (hors infectieuses)	32 (3,3)
Nausées et vomissements	12 (1,3)
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdies	31 (3,2)
Hyperthyroïdies	27 (2,8)
Insuffisances corticosurrénales	10 (1,0)
Thyroïdites aiguës et chroniques	10 (1,0)
Affections hépatobiliaires	
Lésions hépatocellulaires et hépatites	67 (7,0)
Cholestase et ictère	15 (1,6)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Affections du tissu conjonctif	21 (2,2)
Signes et symptômes articulaires	19 (2,0)
Affections respiratoires, médiastinales et thoraciques	
Pneumopathies	32 (3,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Signes et symptômes généraux	22 (2,3)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anomalies des éosinophiles	13 (1,4)
Thrombopénies	12 (1,3)
Affections du rein et des voies urinaires	
Atteintes et insuffisances rénales	11 (1,1)
Néphrites	10 (1,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diabète	14 (1,5)

Tableau A3. Description des EI chez les patients ≥75 ans, selon le niveau *High Level Term* de la classification MedDRA (fréquence ≥1%) (n=758)

System Organ Class/High Level Term	n (%)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Rashes, éruptions et exanthèmes	27 (3,6)
Prurit	17 (2,2)
Erythèmes	11 (1,5)
Affections gastro-intestinales	
Diarrhées (hors infectieuses)	28 (3,7)
Nausées et vomissements	20 (2,6)
Colites (hors infectieuses)	8 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	23 (3,0)
Signes et symptômes généraux	17 (2,2)
Fièvre	12 (1,6)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Thrombopénies	17 (2,2)
Neutropénies	13 (1,7)
Anémies	9 (1,2)
Insuffisances médullaires et anémies hypoplasiques	9 (1,2)
Affections respiratoires, médiastinales et thoraciques	
Anomalies respiratoires	15 (2,0)
Pneumopathies	13 (1,7)
Affections du système nerveux	
Hémorragies du SNC et accidents vasculaires	15 (2,0)
Neuropathies périphériques	9 (1,2)
Affections vasculaires	
Troubles hypotensifs	10 (1,3)
Troubles hypertensifs	9 (1,2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Affections du tissu conjonctif	9 (1,2)
Affections cardiaques	
Insuffisances cardiaques	8 (1,1)
Affections du rein et des voies urinaires	
Atteintes et insuffisances rénales	14 (1,8)
Affections endocriniennes	
Hypothyroïdies	9 (1,2)
Affections hépatobiliaires	
Lésions hépatocellulaires et hépatites	11 (1,5)
Affections du système immunitaire	
Affections allergiques	12 (1,6)

II. Bibliographie

1. Bojer AS, Roikjær O. Elderly patients with colorectal cancer are oncologically undertreated. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2015;41:421-425.
2. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. *J Clin Oncol*. 2003;21:3580-3587.
3. Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C, Ecarnot F, Daurès JP, Bessaoud F. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study. *BMC Cancer*. 2015;15:937.
4. Fakhri B, Fiala MA, Tuchman SA, Wildes TM. Undertreatment of Older Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:219-224.
5. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / État des lieux et enjeux. Collection Notes d'analyse / Soins, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt; 2016.
6. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9:15-23.
7. Chari A, Romanus D, Palumbo A, Blazer M, Farrelly E, Raju A, et al. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark Randomized Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20:8-17.e16.