



Bristol-Myers Squibb

IPILIMUMAB**ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE****RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE N° 4
MISE A JOUR TRIMESTRIELLE POUR LA PERIODE DU 29/10/2010 AU
28/01/2011****1. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE**

Durant la période couverte par ce rapport :

224 nouveaux patients ont été traités par Ipilimumab pour la période du 29/10/2010 et le 28/01/2011.
4 patients ont bénéficié d'un traitement de réinduction en raison d'une réévolution après une réponse complète, partielle ou une maladie stable durant plus de 3 mois à partir la première évaluation tumorale. Le traitement de réinduction par IPILIMUMAB est effectué selon les mêmes modalités que le traitement d'induction. Ceci porte à 347 le nombre de patients traités depuis la mise à disposition en France (29/07/2010) dans le cadre de ce protocole d'utilisation thérapeutique et un total de 453 patients depuis le début de la mise à disposition d'Ipilimumab dans le cadre des ATU nominatives

a- Répartition Géographique

Les patients sont traités dans 56 établissements dont 27 nouveaux dans 21 nouvelles villes, comparativement à la période précédente (Amiens, Bar le Duc, Beauvais, Briis sous forges, Caen, Cannes, Chartres, Châteauroux, Rouen, Colmar, Creil, Créteil, Douarnenez, Dreux, Grenoble, Limoges, Marseille, Montceau les Mines, Nevers, Orléans, Soyeux, Strasbourg, Valence).

b- Caractéristiques des patients

- Une majorité de patients est de sexe masculin (55%), d'âge moyen 60 ans (19 – 100 ans).
- Etat général lors de la demande d'ATU
 - PS ECOG à 0 ou 1 : 90,8%
 - PS ECOG à 2 : 6,6%.
 - PS ECOG à 3 : 2,4%
- Aucun patient ne présente de maladie auto-immune active qui contre-indiquerait l'administration d'Ipilimumab, ni d'infection VIH ou d'Hépatite B/C connue, ni d'anomalie significative du bilan biologique, en particulier hépatique.
- Tous les patients traités ont un mélanome cutané métastatique de stade IV selon la classification AJCC, en échec d'au moins une ligne thérapeutique et dont le site primitif était de localisation cutanée sauf pour 19 patients répartis ainsi :
 - primitif inconnu : 3,
 - localisation choroïdienne : 14
 - localisation muqueuse : 2
- Localisations métastatiques :
Les principales localisations métastatiques étaient cutanées, ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires, surrenales. A l'initiation du traitement d'induction, 33% des patients présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques. Pour une minorité de patients, les symptômes étaient contrôlés par une corticothérapie systémique.

c- Les traitements antérieurs

• Le nombre de lignes thérapeutiques antérieures en situation métastatique est réparti ainsi :

- Une ligne : 36%
- Deux lignes : 42%
- Trois lignes : 19%
- Quatre lignes ou plus : 3%

• Les traitements le plus souvent utilisés sont le déticène et la fotémustine. Néanmoins, d'autres produits sont utilisés tels que paclitaxel, cisplatine, interféron, témozolomide ainsi que le Vaccin MAGE 3 et le PLX 4023 dans le cadre d'essai clinique.

2. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

► Sur la période considérée

Soixante-cinq rapports initiaux de pharmacovigilance (événement indésirable grave) et trente-huit compléments d'information sur des observations notifiées précédemment ont été signalés en France au laboratoire BMS et validés durant la période couverte par ce rapport.

Parmi ces observations initiales :

- 23 cas d'évolution fatale ont été notifiés dont 18 suite à la progression de la maladie, 2 à des troubles cardiaques, 1 à une colite, 1 à une fausse route massive, et 1 en cours de documentation complémentaire.

Seul le cas de colite d'évolution fatale chez un patient présentant une progression de la maladie a été considéré lié à l'IPILIMUMAB par le médecin notificateur.

Parmi les 18 cas d'évolution fatale dûs à la progression de la maladie, aucun patient n'a reçu la totalité du traitement d'induction (à savoir une injection toute les 3 semaines pendant 12 semaines) : en effet, 50 % ont reçu une seule injection, 17 % ont reçu 2 injections et 17 % ont reçu 3 injections ; dans 16% des cas, l'information est manquante.

- Concernant les 38 autres observations, tous les événements indésirables sont connus («attendus») et mentionnés dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), les 12 suivants sont «inattendus» :

- **1 cas d'hémophilie acquise,**
- 5 cas d'atteintes hépatobiliaires,
- 1 cas d'acidose métabolique (associée à une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie, une colite chronique et une diarrhée, chez un patient atteint d'un mélanome colique ayant des antécédents de diabète),
- 1 cas de choc anaphylactique,
- 1 cas de lymphœdème des membres inférieurs et de l'abdomen (chez un patient ayant un mélanome initial à la jambe droite avec extension ganglionnaire),
- **1 cas de myosite orbitaire,**
- 1 cas d'embolie pulmonaire (chez un patient ayant des métastases pulmonaires et inguinales avec lymphœdème des membres inférieurs),
- 1 cas de lymphadénopathie (associée à des douleurs et des métastases au niveau cérébral, chez un patient ayant une localisation initiale au niveau d'un ganglion inguinal).

Tous ces cas sont considérés comme possiblement liés à l'Ipilimumab par le médecin notificateur sauf :

- 1 cas d'atteinte hépatobiliaire (compression biliaire extra-hépatique par progression métastatique),
- l'embolie pulmonaire,
- la lymphadénopathie,

2 des 5 cas d'atteintes hépatobiliaires n'ont pas été évalués par le médecin notificateur.

- A noter, quatre observations d'événements indésirables non graves ont été notifiées, dont deux inattendus : un cas d'agglutinines froides (en cours d'investigation) , et un cas de métamorphopsie associé à une vision floue.

► Depuis le début de la mise en place de l'ATU protocolisée (29/07/2010)

Cent-dix-huit observations de pharmacovigilance ont été notifiées ainsi que 2 compléments d'informations relatifs à 2 cas initialement reçus avant la mise en place du PUT.

Sur ces 118 observations initiales, 114 sont considérées comme graves :

- Cinquante et cinq notifications font état d'une évolution fatale dont 44 sont dûes à la progression de la maladie.

- Quarante-trois observations concernent 13 cas de troubles digestifs (diarrhée associée ou non à une déshydratation, vomissements, douleurs abdominales; colite associée à une diarrhée, méléna associé à une diminution de l'hémoglobine, toxicité gastro-intestinale), 11 cas de progression de la maladie (associée ou non à une altération de l'état général, à une fatigue, à des douleurs musculo-squelettiques, une colite, une hématurie, une neutropénie, une thrombocytopénie), 5 cas d'anomalies biologiques (augmentation des transaminases, anomalie des valeurs hépatiques, diminution des taux de cortisol sanguin et d'ATCH), 4 cas de troubles hématologiques (anémie, thrombocytopénie), 2 cas respectivement de troubles endocriniens (hypothyroïdie, insuffisance surrénale associée à une diminution des hormones thyroïdiennes) et d'erreur d'administration (administration sans filtre, erreur de patient); 1 cas de troubles musculo-squelettiques (douleurs osseuses), 1 cas de défaillance multi-viscérale, 1 cas d'hypokaliémie (associée à une insuffisance rénale aiguë, une déshydratation, une diarrhée et une augmentation des enzymes pancréatiques), 1 cas de dyspnée, 1 cas de troubles de l'équilibre, 1 cas d'extravasation. Tous ces événements indésirables sont connus et mentionnés dans le protocole d'utilisation thérapeutique

- Seize observations exposent des événements indésirables inattendus dont 12 décrits dans la période concernée par ce rapport; les 4 autres exposent un cas de coma diabétique; un cas de purpura vasculaire associé à une toxidermie; un cas d'augmentation de la pression intracrânienne (associée à un œdème cérébral) et un cas de bronchite. Tous ont été considérés liés à l'IPILIMUMAB par le médecin notificateur sauf les 2 derniers cas.

3. CONCLUSIONS SUR LE RAPPORT BENEFICE / RISQUE DE L'ATU

Les patients traités par IPILIMUMAB dans le cadre de l'ATU nominative sont atteints de mélanome métastatique en échec d'une ou plusieurs lignes thérapeutiques.

Les données recueillies dans le cadre du suivi de pharmacovigilance n'apportent pas à ce jour d'élément informatif significatif supplémentaire modifiant le profil de sécurité d'IPILIMUMAB.