



Bristol-Myers Squibb

**IPILIMUMAB****ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE****RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE N° 5  
MISE A JOUR TRIMESTRIELLE POUR LA PERIODE DU 29/01/2011 AU  
28/04/2011****1. 1 DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE**

Dans la période couverte par ce rapport :

Cent-soixante-trois nouveaux patients ont été traités par Ipilimumab durant la période 29/01/2011 au 28/04/2011. Treize 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. Chez ces 13 patients, le délai médian entre l'induction et la réinduction est de 6.3 mois (3.4 – 8.2).

Ceci porte à 176 le nombre de patients traités durant cette période et à 523 celui des patients traités depuis la mise à disposition en France (29/07/2010) dans le cadre de ce protocole d'utilisation thérapeutique.

**a. Répartition géographique :**

Les patients inclus durant cette période sont traités dans 51 établissements dont 17 nouveaux dans 14 nouvelles villes, comparativement à la période précédente (Annecy, Bayonne, Bobigny, Boulogne sur Mer, Compiègne, Lorient, Lunéville, Metz, Mulhouse, Nouméa, Quimper, Reims (Polyclinique de Courlancy), Saint Briec, Thionville).

**b. Caractéristiques des patients :**

- Une majorité des patients est de sexe masculin (61%), d'âge moyen 63 ans (19-88 ans).
- Etat général des patients, lors de la demande d'ATU :
  - PS ECOG à 0 ou 1 : 147 patients (86 % des cas)
  - PS ECOG à 2 : 15 patients (8.7 % des cas)
  - PS ECOG à 3 : 8 patients (4.7 % des cas)
  - PS ECOG à 4 : 1 patients (0.6 % des cas)
- 5 patients pour lesquels cette information est manquante.
- Aucun patient ne présentait de maladie auto-immune active ni d'anomalies biologiques significatives pouvant compromettre l'administration du produit.

Tous les patients traités ont présenté un mélanome 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 32 patients répartis ainsi :

- primitif inconnu : 12
- localisation choroïdienne : 7
- localisation muqueuse : 15,

L'information n'est pas connue pour 3 patients.

**• Localisations métastatiques:**

Les principales localisations métastatiques étaient cutanées, ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires, surrenales. A l'initiation du traitement d'induction, 27% 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 à l'exception de 3 patients dont le traitement n'est pas détaillé :

- Une ligne : 98 patients (55.7%)
- Deux lignes : 50 patients (28.4%)
- Trois lignes : 18 patients (10.2%)
- Quatre lignes ou plus : 7 patients (4%)

Les traitements les plus souvent utilisés demeurent sensiblement identiques à ceux décrits dans les rapports précédents, à savoir : dacarbazine et fotémustine. Néanmoins d'autres thérapies sont utilisées telles que paclitaxel, cyclophosphamide, cisplatine, témozolomide, interféron, vemurafenib, sorafenib, imatinib, dasatinib.

**1.2–DONNEES CUMULATIVES DEPUIS LA MISE A DISPOSITION DE L'IPILIMUMAB DANS LE CADRE DES ATU**

En France, IPILIMUMAB a été mis à disposition des patients dans le cadre d'ATU nominatives à partir d'octobre 2007. Compte-tenu du stock limité en produit au niveau mondial, Bristol-Myers Squibb a décidé d'interrompre transitoirement l'usage compassionnel en septembre 2008 pour de nouveaux patients.

Après avoir constitué les stocks nécessaires, le programme compassionnel a été ré-ouvert aux nouveaux patients en avril 2010 et de nouvelles ATU nominatives ont été octroyées par l'Afssaps. Afin d'encadrer les ATU nominatives délivrées pour l'IPILIMUMAB, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été validé par l'Afssaps le 29 juillet 2010.

Depuis la mise en place du PUT, 523 patients ont pu bénéficier d'Ipilimumab dans le cadre de l'ATU protocolisée à la dose de 3mg/kg, dont 17 pour un traitement de réinduction.

La plupart des patients sont de sexe masculin, tous atteints de mélanome avancé (classification AJCC), en échec d'au moins une ligne thérapeutique et dont le site primitif était de localisation cutanée sauf pour 51 patients répartis ainsi :

- primitif inconnu : 15
- localisation choroïdienne : 21
- localisation muqueuse : 17

Les patients ont été prétraités essentiellement par 2 médicaments : dacarbazine, et fotémustine.

Les principales localisations métastatiques étaient cutanées, ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires, surrénales et cérébrales.

Entre septembre 2007 et octobre 2008, dans le cadre des ATU nominatives, 38 patients ont pu bénéficier d'Ipilimumab à la dose de 10mg/kg aux semaines 1, 4, 7 et 10, suivi d'un entretien à la même dose toute les 12 semaines à partir de la semaine 24 et ce jusqu'à progression ou toxicité était recommandée.

A ce jour, 2 patients sont toujours en cours d'entretien.

Au total, 629 patients ont bénéficié d'un traitement par Ipilimumab depuis le début de sa mise à disposition dans le cadre des ATU nominatives.

**2. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE****Sur la période considérée :**

Soixante-dix-huit rapports initiaux de pharmacovigilance et 21 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 (29/01/2011-28/04/2011).

Parmi ces observations initiales, 70 font état d'événements indésirables graves :

**Décès (N=30)**

- progression de la maladie

Vingt-trois cas sont dus à la progression de la maladie. Parmi ces patients, seuls 2 (9%) ont reçu la totalité du traitement d'induction (à savoir une injection toute les 3 semaines pendant 12 semaines) (6 (26%) ont reçu une seule injection, 7 (30%) ont reçu 2 injections, 3 (13%) ont reçu 3 injections ; et pour 5 (22%) l'information est manquante).

- Autres

Trois à des troubles cardiaques, 2 à des troubles respiratoires, et 2 en cours de documentation complémentaire. Seul 1 cas d'insuffisance respiratoire (sur des métastases pulmonaires) a été considéré lié à l'Ipilimumab par le médecin notificateur.

#### Autres cas graves (N= 40)

Tous les événements indésirables sont connus (« attendus ») et mentionnés dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), les 14 suivants sont « inattendus » :

- 6 cas d'atteintes du système nerveux (hypertension intracrânienne chez 2 patients présentant des métastases cérébrales – l'une dans un contexte de progression de la maladie, l'autre dans un contexte d'activation inflammatoire ; dysesthésie ; crise convulsive généralisée toniclonique après traitement des métastases cérébrales par Gamma Unit ; épilepsie avec perte de connaissance dans un contexte d'apparition de métastases cérébrales ; compression médullaire dans un contexte de progression de la maladie),
- 3 cas d'atteintes hépatobiliaires (cytolyse hépatique chez des patients présentant des métastases hépatiques, l'une associée à une cholestase anictérique chez un patient, et une autre associée à une aggravation d'une cholestase pré-existante, à un épanchement péri-hépatique, à une thrombose de la veine porte, à un foie multinodulaire et à une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques),
- 1 cas de syndrome interstitiel,
- 1 cas de colite ulcéreuse associée à une dermatose neutrophilique et hyperéosinophilie,
- 1 cas de rétention urinaire aiguë (chez un patient présentant un adénome prostatique),
- 1 cas d'éruption cutanée psoriasiforme avec signes de lupus,
- 1 cas de prurit avec éruption cutanée modérée accompagné d'une élévation des GGT et de la créatinine.

Sur ces 14 cas faisant état d'événements indésirables « inattendus » :

- 7 ont été évalués liés à l'Ipilimumab par le médecin notificateur : dysesthésie, éruption psoriasiforme, hypertension intracrânienne par œdème cérébral et réaction inflammatoire, colite ulcéreuse, cytolyse hépatique, cytolyse hépatique+cholestase anictérique, syndrome interstitiel.
- 3 ont été évalués non liés : épilepsie, compression médullaire, rétention urinaire aiguë.
- 4 cas n'ont pas été évalués par le médecin notificateur : hypertension intracrânienne dans un contexte de progression, crise comitiale toniclonique, cytolyse hépatique+aggravation de la cholestase préexistante, éruption cutanée prurigineuse+élévation des GGT (ces 2 événements ont été considérés liés à l'Ipilimumab par BMS).

A noter, 8 observations d'événements indésirables non graves ont été notifiées, dont 3 « inattendus » :

3 cas de toxicité neurologique dont 1 cas de toxicité neurologique grade 1 (sans précision), et 2 cas de canal carpien de grade 2.

De plus, un complément d'information a également été reçu au cours de la période couverte par ce rapport pour un cas de grossesse non grave (initialement reçu avant la mise en place du PUT). Il s'agissait d'une transmission via le père recevant l'Ipilimumab 10mg/kg : le nouveau-né est né à terme et sans anomalie.

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

Cent-quatre-vingt-seize observations initiales de pharmacovigilance ainsi que 3 compléments d'informations relatifs à 3 cas initialement reçus avant la mise en place du PUT.

Sur ces 196 observations initiales, 184 sont considérées comme graves :

- Quarante-vingt dix notifications font état d'une évolution fatale dont 71 dues à la progression de la maladie.

- Soixante et six notifications concernent,
- 23 cas de troubles digestifs (diarrhée, colite, douleur abdominale, melaena);
- 17 cas de progression de la maladie;
- 6 cas de troubles endocriniens (insuffisance surrénale, hypophysite, hypothyroïdie, hypopituitarisme) ;
- 5 cas de troubles hématologiques (anémie, thrombocytopenie) ;
- 4 cas d'anomalies biologiques (augmentation des transaminases, augmentation de la lipase, anomalie des valeurs hépatiques) ;

- 3 cas de troubles cutanés (éruption cutanée, urticaire, rash) ;
  - 2 cas d'erreur d'administration (administration sans filtre, erreur de patient)
  - 2 cas d'extravasation;
  - 1 cas respectivement de troubles musculo-squelettiques (arthrite), de défaillance multi-viscérale, d'hypokaliémie (associée à une insuffisance rénale aiguë, une déshydratation, une diarrhée et une augmentation des enzymes pancréatiques), et d'insuffisance rénale aiguë.
- Tous ces événements sont connus et mentionnés dans le PUT.

- 28 observations exposent des événements indésirables « inattendus » dont 14 décrits dans la période concernée par ce rapport ; les 14 autres exposent :
- 4 cas d'atteintes hépatobiliaires (avec cytolyse hépatique, hépatite cholestatique, cholangite, compression biliaire extra-hépatique),
- 3 cas d'atteintes du système nerveux (1 cas de coma diabétique associé à un état de mal épileptique, 1 cas d'hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral, et 1 cas de trouble de l'équilibre associé à un syndrome frontal),
- 1 cas de myosite orbitaire,
- 1 cas d'hémophilie acquise,
- 1 cas de choc anaphylactique,
- 1 cas d'acidose métabolique (associée à une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie, une colite chronique et une diarrhée, chez un patient diabétique atteint d'un mélanome colique),
- 1 cas d'embolie pulmonaire (chez un patient ayant des métastases pulmonaires et inguinales avec lymphœdème des membres inférieurs et détérioration de l'état général),
- 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),
- 1 cas de bronchite.

Sur ces 14 cas, 7 ont été évalués liés à l'IPILIMUMAB par le médecin notificateur (dont le cas de trouble de l'équilibre associé à un syndrome frontal évalué non lié à l'IPILIMUMAB par BMS), et 3 non liés: 1 des 4 cas d'atteinte hépatobiliaire (compression biliaire extra-hépatique par progression métastatique), le cas d'embolie pulmonaire et le cas de lymphadénopathie. Les 4 cas restant n'ont pas été évalués par le médecin notificateur (2 des 4 cas d'atteintes hépatobiliaires, le cas d'augmentation de la pression intracrânienne et le cas de bronchite).

### **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 d'efficacité dans le cadre de cette ATU ne sont pas recueillies.

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