



Bristol-Myers Squibb

## IPILIMUMAB

### ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE ATU DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N° 6  
MISE A JOUR TRIMESTRIELLE POUR LA PERIODE DU 29/04/2011 AU  
28/07/2011

## 1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

### 1.1. Données recueillies pour la période du 29/04/2011 au 28/07/2011 dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée et de l'ATU de cohorte

Durant la période couverte par ce rapport :

Cent-vingt-trois nouveaux patients ont été traités par Ipilimumab dans le cadre de l'ATU nominative et 33 dans le cadre de l'ATU de la cohorte (effective depuis le 18 juillet 2011) soit au total 156 nouveaux patients.

Seize 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 de la première évaluation tumorale. Le traitement de réinduction par Ipilimumab est effectué selon les mêmes modalités que le traitement d'induction. Chez ces 16 patients, le délai médian entre l'induction et la réinduction est de 5.0 mois (4.6 – 10.1).

Ceci porte à 172 le nombre de patients traités durant cette période.

#### **a. Répartition géographique :**

Les patients inclus durant cette période sont traités dans 100 établissements.

#### **b. Caractéristiques des patients :**

La majorité des patients est de sexe masculin (58%), d'âge moyen 61,5 ans (28 à 86 ans).

- État général des patients, lors de la demande d'ATU :
  - PS ECOG à 0 ou 1 : 141 patients (90% des cas)
  - PS ECOG à 2 : 11 patients (7,4% des cas)
  - PS ECOG à 3 : 3 patients (2% des cas)
  - PS ECOG à 4 : 1 patient (0,6% des cas)
- Aucun patient ne présentait de maladie auto-immune active ni d'anomalies biologiques significatives pouvant compromettre l'administration du produit.

Tous les patients traités présentaient 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 (78,2%) sauf pour 34 patients répartis ainsi :

- primitif inconnu : 13
  - localisation choroïdienne : 9
  - localisation muqueuse : 9
  - localisation ganglionnaire : 2
  - localisation méningée : 1
- Localisations métastatiques :

Les principales localisations métastatiques étaient ganglionnaires (56 %), pulmonaires (55 %), hépatiques (38 %), cutanées (31 %), osseuses (24 %), surrénales (7 %). A l'initiation du traitement d'induction, 31 % 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 2 patients dont le traitement n'est pas détaillé :

- Une ligne : 89 patients (57.8 %)
- Deux lignes : 43 patients (27.9 %)
- Trois lignes : 18 patients (11.7 %)
- Quatre lignes ou plus : 4 patients (2.6 %)

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, cisplatine, témozolomide, interféron, vemurafenib, sorafenib.

## **1.2. Données cumulatives depuis la mise à 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. 38 patients ont ainsi pu bénéficier d'Ipilimumab à la dose de 10 mg/kg aux semaines 1, 4, 7 et 10, suivi d'un entretien à la même dose toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 et ce jusqu'à progression ou toxicité.

A ce jour, 2 patients reçoivent toujours un traitement d'entretien.

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. Durant cette période 106 patients ont bénéficié d'une ATU d'ipilimumab.

L'Afssaps a octroyé une ATU de cohorte pour Ipilimumab le 1<sup>er</sup> juillet 2011 dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement en situation métastatique. Cette ATU a débuté le 18 juillet 2011.

Depuis la mise en place du PUT en juillet 2010, 662 patients ont pu bénéficier d'Ipilimumab dans le cadre d'ATU protocolisées nominatives (629 patients) et de cohorte (33 patients) à la dose de 3mg/kg, et 33 patients 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 138 patients répartis ainsi :

- Primitif inconnu : 67
- Localisation choroïdienne : 41
- Localisation muqueuse : 30

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

Les principales localisations métastatiques étaient ganglionnaires (60% des patients), pulmonaires (56%), hépatiques (38%), cutanées (35%), cérébrales (27%), osseuses (20%), digestives (8%) et surrenaliennes (7%).

Au total, 806 patients ont bénéficié d'un traitement d'induction et 33 d'un traitement de réinduction depuis le début de la mise à disposition de l'Ipilimumab dans le cadre des ATU.

## **2. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE**

### **2.1 Sur la période considérée :**

Trente deux observations initiales de pharmacovigilance et 28 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 (29/04/2011-28/07/2011).

---

Parmi ces 32 observations initiales, 29 font état d'événements indésirables graves :

**a) Décès (N = 6)**

- 3 par progression de la maladie survenus après la 1<sup>er</sup>, la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> injection d'Ipilimumab.

- 3 autres :

1 cas suite à une occlusion intestinale aiguë après diarrhées profuses chez une femme ayant été traitée par radiothérapie pelvienne et morphiniques et 2 cas en cours de documentation. Le cas d'occlusion intestinale aiguë a été considéré lié à l'Ipilimumab par le médecin notificateur.

**b) Autres cas graves (N = 23)**

Il s'agit essentiellement d'événements indésirables connus avec le médicament (« attendus ») et mentionnés dans le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) à l'exception de 7 cas « inattendus ». Il s'agit de :

- 1 cas de sigmoïdite congestive et purpurique associée à une pancréatite biologique, survenue après la 3<sup>ème</sup> cure d'IPILIMUMAB.
- 2 cas de cytolysse hépatique (chez des patients présentant des métastases hépatiques) survenus après la 2<sup>ème</sup> cure d'IPILIMUMAB. dans le 2<sup>ème</sup> cas, la cytolysse hépatique était accompagnée d'un syndrome sub-occlusif et d'une insuffisance rénale dans un contexte de déshydratation chez un patient diabétique ayant des antécédents de colectomie pour cancer du colon. .
- 1 cas de syndrome cérébelleux avec ataxie, perte de poids et asthénie après la 1<sup>ère</sup> cure d'IPILIMUMAB chez un patient présentant des métastases cérébrales symptomatiques.
- 1 cas d'épanchement pleural bilatéral avec cellules métastatiques (chez un patient présentant des métastases pulmonaires), dans un contexte de progression de la maladie après la 2<sup>ème</sup> cure d'IPILIMUMAB
- 1 cas d'adénocarcinome sigmoïdien diagnostiqué 2 mois après la fin du traitement d'induction chez une patiente ayant des antécédents familiaux de cancer du colon et qui présentait déjà la même symptomatologie digestive avant l'initiation du traitement.
- 1 cas de décompensation cardiaque aiguë chez un patient avec des antécédents cardiaques (cardiopathie chronique hypertensive et ischémique) pouvant avoir été favorisée par l'administration de Solumedrol.

Sur les 7 cas faisant état d'événements indésirables « inattendus », la relation au traitement a aussi été évaluée :

- 3 cas ont été évalués liés à l'Ipilimumab par le médecin notificateur et le laboratoire BMS : sigmoïdite congestive et purpurique, et les 2 cas de cytolysse hépatique,
- 1 cas a été évalué lié à l'Ipilimumab par le médecin notificateur mais non lié par le laboratoire BMS : syndrome cérébelleux
- 2 cas ont été évalués non liés par le médecin notificateur et par le laboratoire BMS : adénocarcinome colique, décompensation cardiaque
- 1 cas n'a pas été évalué par le médecin notificateur : épanchement pleural métastatique (évalué non lié par le laboratoire BMS)

A noter, 3 observations d'événements indésirables non graves ont été notifiées, dont 1 « inattendue » : il s'agit d'une éruption eczématiforme diffuse 3 jours après la 2<sup>ème</sup> cure d'IPILIMUMAB, résolutive en 20 jours, sans séquelles. La 3<sup>ème</sup> cure d'IPILIMUMAB a pu être administrée.

De plus, deux compléments d'information ont été reçus concernant 2 observations faisant état d'événements indésirables non graves non mentionnés dans le PUT :

- Un cas d'agglutinines froides (test de Coombs de type C3d) de découverte fortuite sans retentissement clinique, effet résolutif 4 mois après la fin du traitement d'induction.
- un cas de toxicité neurologique de grade 1.

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

Deux cent vingt huit observations initiales de pharmacovigilance ainsi que 3 compléments d'informations relatifs à 3 cas initialement reçus avant la mise en place du PUT ont été notifiées pour des patients ayant reçu IPILIMUMAB.

Sur ces 228 observations initiales, 214 sont considérées comme graves :

---

### a) Décès (N=100)

- Cent notifications font état d'une évolution fatale dont 74 dues à la progression de la maladie.

### b) Autres cas graves (N=114)

- Soixante dix neuf événements indésirables « attendus » :

- 32 cas de troubles digestifs (diarrhée, colite, douleur abdominale, melaena, perforation gastro-intestinale, pancréatite) ;
- 17 cas de progression de la maladie ;
- 6 cas de troubles endocriniens (insuffisance surrénale, hypophysite, hypothyroïdie, hypopituitarisme) ;
- 5 cas de troubles hématologiques (anémie, hyperéosinophilie, thrombocytopénie) ;
- 4 cas d'anomalies biologiques (augmentation des transaminases, augmentation de la lipase, anomalie du bilan hépatique) ;
- 3 cas de troubles cutanés (éruption cutanée, urticaire) ;
- 2 cas d'erreur d'administration (administration sans filtre, erreur de patient) ;
- 2 cas d'extravasation ;
- 2 cas de troubles musculo-squelettiques (arthralgie, arthrite),
- 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),
- 2 cas d'insuffisance rénale,
- 1 cas de neuropathie périphérique liée à une infiltration métastatique,
- 1 cas d'altération de l'état général.

- Trente cinq observations font état d'événements indésirables « inattendus » dont 7 décrits dans la période concernée par ce rapport ; les 28 autres sont :

- 7 cas d'atteintes hépatobiliaires (cytolyse hépatique, hépatite cholestatique, cholangite, compression biliaire extra-hépatique),
- 9 cas d'atteintes du système nerveux (1 cas de coma diabétique associé à un état de mal épileptique, 3 cas d'hypertension intracrânienne chez des patients présentant des métastases cérébrales associée à un œdème cérébral, et 1 cas de trouble de l'équilibre associé à un syndrome frontal, 1 cas d'insuffisance surrénalienne avec dysesthésie au niveau des mains et des pieds, 2 cas de crise convulsive chez des patients présentant des métastases cérébrales, 1 cas de compression médullaire dans un contexte de progression de la maladie),
- 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 de colite ulcéreuse associée à une dermatose neutrophilique et hyperéosinophilique,
- 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 bronchite,
- 1 cas de syndrome interstitiel,
- 1 cas de lymphadénopathie associée à des douleurs et des métastases cérébrales, chez un patient ayant une localisation initiale au niveau d'un ganglion inguinal,
- 1 cas de rétention urinaire aiguë chez un patient présentant un adénome prostatique,
- 1 cas d'éruption cutanée psoriasiforme,
- 1 cas de prurit avec éruption cutanée modérée et augmentation des GGT et de la créatinine.

Sur ces 28 cas:

- 14 ont été évalués liés à l'IPILIMUMAB par le médecin notificateur (dont le cas de trouble de l'équilibre associé à un syndrome frontal et le cas d'hypertension intracrânienne avec activation inflammatoire évalué non lié à l'IPILIMUMAB par le laboratoire BMS).
- 6 non liés par le médecin notificateur : 1 des 4 cas d'atteinte hépatobiliaire (compression biliaire extra-hépatique par progression métastatique), le cas d'embolie pulmonaire, le cas de lymphadénopathie, le cas d'épilepsie, la compression médullaire et la rétention urinaire aiguë.
- Les 8 cas restants n'ont pas été évalués par le médecin notificateur (2 des 4 cas d'atteintes hépatobiliaires, 2 cas d'hypertension intracrânienne, le cas de bronchite et la crise convulsive tonico-clonique, évalués non liés à par BMS et 2 cas d'atteinte hépatobiliaire et le cas d'augmentation des GGT évalué liés par le laboratoire BMS).

---

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

Les patients traités par IPILIMUMAB dans le cadre de l'ATU nominative et de cohorte 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.