
Résumé de rapport de synthèse

Cadre de Prescription Compassionnelle

OPDIVO® 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (Nivolumab) ± YERVOY® 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (Ipilimumab) - Traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Rapport n°1 Période du 16 février 2022 au 16 août 2022

1- Introduction

Le 28 octobre 2020, l'ANSM a notifié un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC), incluant le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) pour OPDIVO® 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (nivolumab), et YERVOY® 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (ipilimumab) dans l'indication : « traitement des patients atteints d'un Mésothéliome Pleural Malin (MPM) en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine ».

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/mL (solution à diluer pour perfusion) dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée en Europe depuis le 19 juin 2015. YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/mL (solution à diluer pour perfusion) dispose d'une AMM centralisée en Europe, depuis le 13 juillet 2011.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Cinquante-deux (52) patients ont été enregistrés dans le cadre de ce CPC entre le 16 février 2022 et le 16 août 2022. Seules les données de suivi de 12 patients ont été saisies dans le CRF (Case Report Form). A partir des données recueillies pour 10 patients, la durée totale moyenne de suivi était de 1,73 mois ; la durée de suivi médiane étant de 1,74 mois. Les données étaient manquantes pour 2 patients soit 16,7%. Quatre arrêts définitifs de traitement liés à des décès et/ou la progression de la maladie ont été renseignés.

Caractéristiques générales des patients

Treize femmes (25%) dont 1 patiente en âge de procréer et 39 (75%) hommes ont été enregistrés sur la période du rapport. Les patients étaient âgés entre 48 et 88 ans avec un âge médian de 76,0 ans et un âge moyen de 74,9 ans. Le poids de ces patients allait de 40 à 99 kg avec un poids médian de 71,0 kg et un poids moyen 70,7 kg.

Caractéristiques de la maladie

Concernant les caractéristiques de la maladie, la majorité des patients enregistrés présentaient un MPM de stade IIIb (21 patients [41,2%]) et IV (20 patients [39,2%]). Cinq (5) patients (9,8%) présentaient un stade I de la maladie, 3 (5,9%) un stade II, 2 (3,9%) un stade IIIa. La donnée était manquante pour un patient. L'histologie du mésothéliome de 88,5% des patients était de type épithélioïde et pour 11,5% biphasique. Dix-neuf patients présentaient des lésions métastatiques localisées en grande majorité au niveau de la zone péritonéale (7) et de la plèvre (5). Un patient présentait en plus de son MPM, une maladie maligne nécessitant d'intervenir de façon concomitante au traitement du MPM.

Parmi les antécédents médicaux, on retrouve des maladies cardiovasculaires chez 5 patients et une maladie chronique inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde) traitée par 20 mg / semaine de méthotrexate chez un patient. Seize (16) patients sur les 52 enregistrés avaient bénéficié d'une radiothérapie palliative. Pour la majorité des patients enregistrés, le traitement par OPDIVO® +/- YERVOY® constituait la 2ème ligne de traitement (63,5% des patients) ou la 3ème ligne de traitement (30,8%) pour MPM.

Des écarts aux précautions d'emploi du PUT ont été constatés concernant les lignes antérieures de traitement : parmi les 49 patients enregistrés ; 3 patients ont reçu l'association cisplatine / pemetrexed avant de recevoir OPDIVO® +/- YERVOY®. Des écarts aux précautions d'emploi du PUT ont également été constatés pour 6 patients (13,6%) ayant reçu des doses de prednisone (ou équivalent) supérieures à 10 mg, 2 semaines avant la mise sous traitement par OPDIVO® et YERVOY®.

Caractéristiques des prescripteurs

Quarante-six (46) prescripteurs ont enregistré une fiche d'initiation à ce CPC. Ces prescripteurs sont des oncologues (39,1%), pneumologues (23,9%) et pneumologue-oncologues (37,0%) provenant de Centres Hospitaliers Généraux (54,3%), de centres privés (32,6%), de Centres de Lutte Contre le Cancer (8,7%) et de Centres Hospitaliers Universitaires (4,3%). Ces prescripteurs sont localisés dans 11 régions de France dont l'Occitanie (19,6%), l'Auvergne Rhône-Alpes (15,2%), le Sud (15,2%), l'Île de France (15,2%), la Normandie (8,7%), le Grand Est (6,5%), la Nouvelle Aquitaine (6,5%), le Centre-Val de Loire (6,5%), la Bretagne (2,2%), la Bourgogne-Franche-Comté (2,2%) et les Hauts de France (2,2%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Dans ce CPC, la dose recommandée d'OPDIVO® en monothérapie était de 3 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines. En association, la dose recommandée d'OPDIVO® était de 3 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 2 semaines, et la dose recommandée de YERVOY® était de 1 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines.

Les données d'utilisation des médicaments sont résumées dans la Table 1. Des écarts de dose par rapport au PUT ont été enregistrés pour 32 patients. Vingt (20) patients étaient concernés pour OPDIVO® et 12 pour YERVOY®.

Table 1 : Traitement par OPDIVO® et YERVOY®

Traitement	Patients enregistrés (N=51)					
	Dose médiane prescrite en mg	Dose min. prescrite en mg	Dose max. prescrite en mg	Données manquantes	Nombre de patients sous-dosés	Nombre de patients surdosés
OPDIVO®	213,0	3*	360	1 (2,0%)	13	12
YERVOY®	65,0	0	100	3 (6,0%)	8	6

*Ces données ont été identifiées comme possiblement incohérentes. Une demande de clarification a été adressée au prescripteur, à ce jour, la réponse est en attente.

Sur la période concernée par ce rapport, le traitement du MPM a été interrompu chez 4 (33,3%) des 12 patients exposés. Les données concernant l'arrêt sont résumées dans la Table 2.

Table 2 : Arrêts de traitement

Patients exposés (N=12)			
Interruption temporaire	Arrêt définitif	Raisons de l'arrêt	Durée médiane d'exposition en mois
0	4	Décès (2) Progression (2)	1,76

Parmi les 12 patients exposés, 6 patients ont bénéficié d'une évaluation tumorale. Les résultats à la dernière visite de suivi selon les critères mRECIST pour ces patients ont révélé : 2 réponses partielles (33,3%), 2 maladies stables (33,3%) et 2 progressions (33,3%). Des données étaient manquantes pour 1 patient (14,3%). La durée médiane totale de suivi (10 patients renseignés) était de 1,74 mois. Les données étaient manquantes pour 2 patients soit 16,7%.

Sur la période, 2 décès ont été rapportés. Les données de mortalités sont rapportées dans la Table ci-dessous.

Table 3 : Listing des décès du 16 février 2022 au 16 août 2022

Numéro patient	Numéro du cas de PV	Age (années)	Sexe	Cause du décès	Délai de survenue du décès (mois)	Chronologie avec le traitement	Lien de causalité investigateur	Médiane de survie globale
FRA280-CPCMES-002	2022-026061	72	Homme	Progression de la tumeur maligne	3,48	Compatible	Non lié au traitement	Non applicable (car non atteinte)
FRA555-CPCMES-049	2022-071737	73	Homme	Asphyxie	0,66	Compatible	Non lié au traitement	

c. Données de qualité de vie

Cette section n'est pas applicable car le recueil de données de qualité de vie n'est pas prévu au Protocole d'Utilisation Thérapeutique.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période du 16 février 2022 au 16 août 2022, 17 cas de pharmacovigilance (24 effets indésirables) dont 5 graves et 12 non-graves ont été reçus par Bristol Myers Squibb. Les cas graves comprenaient 2 cas de décès et 3 cas considérés médicalement significatifs par les notificateurs. Aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté sur la période.

Concernant le critère attendu ou inattendu d'un effet indésirable, lorsque le caractère attendu du RCP ne pouvait être codé, l'EI était classé comme « inattendu ». Le terme préférentiel MedDRA (PT) le plus représenté parmi les cas reçus était celui du « Problème d'utilisation intentionnelle du produit » appartenant à la SOC « Lésions, intoxications et complications d'interventions ».

Seize (16) cas (incluant 16 PTs) de situation particulière ont été signalés sur la période. Douze (12) cas concernaient le PT « Problème d'utilisation intentionnelle du produit » et 4 cas, une « Utilisation non conforme au document de référence ». L'ensemble de ces situations particulières faisait suite soit à la détection d'écart dose / poids, soit la prescription de nivolumab et ipilimumab ne suivaient pas les recommandations du PUT. Au total sur la période, 32 écarts dose / poids ont été détectés dans le CRF.

Sur la période concernée par ce rapport, les traitements par OPDIVO® et YERVOY® ont été arrêtés pour 4 patients. Les raisons de ces arrêts étaient le décès de 2 patients et la progression de la maladie chez les 2 autres patients. Les événements ayant conduit au décès de ces patients sont l'asphyxie pour l'un et la progression de la tumeur maligne pour le 2nd patient.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié ou réévalué dans ce Cadre de Prescription Compassionnelle sur la période du rapport.

3- Conclusion

Ce premier rapport de synthèse du cadre de prescription compassionnelle avec OPDIVO® en monothérapie ou en association à YERVOY® permet de présenter les caractéristiques démographiques et cliniques de 52 patients enregistrés, dont 12 sont considérés exposés (date de début de traitement enregistrée dans le CRF).

Selon les recommandations du PUT, 2 tendances ont été observées :

- Des écarts de posologie dose/poids
- Une majorité de patients n'a pas reçu ciplastine-pemetrexed avant de recevoir OPDIVO®+/-YERVOY®.

L'analyse de l'ensemble des cas de pharmacovigilance signalés à Bristol Myers Squibb au cours de la période couverte par ce rapport n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité. Aucune modification du profil de sécurité connu à ce jour des spécialités OPDIVO® et YERVOY® n'est à prévoir. Concernant les données internationales de pharmacovigilance, il n'y a pas d'évolution du profil de sécurité d'OPDIVO® et de YERVOY®.

Les données collectées ne remettent pas en cause la tolérance d'OPDIVO® et de YERVOY® et sont concordantes avec les connaissances cliniques actuelles.

Enfin, compte tenu de tous les éléments susmentionnés, aucune modification du PUT n'est envisagée par BMS.