
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°2 couvrant la période du 17 août 2022 au 15 février 2023

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

➤ Période du rapport

Sur la période couverte par le rapport numéro 2 du CPC allant du 17 août 2022 au 15 février 2023, des données (fiche d'initiation, fiche de suivi, date de traitement/date d'arrêt) ont été enregistrées pour 34 patients. Parmi les 34 patients concernés, 26 patients ont été enregistrés

(date d'initiation dans la seconde période), 4 ont été nouvellement enregistrés comme exposés (date réelle de début de traitement renseignée dans l'e-CRF sur la seconde période).

Sur cette période, dix patients ont au moins une fiche de suivi renseignée par le prescripteur. A partir des données recueillies pour 10 patients, la durée totale moyenne de suivi était de 5,55 mois ; la durée de suivi médiane étant de 5,80 mois. Cinq (5) patients ont une fiche d'arrêt de traitement renseignée.

➤ Période cumulée

Au total depuis le 16 février 2022, 80 patients ont été enregistrés dans le cadre de ce CPC. Parmi les 80 patients, 27 sont renseignés comme exposés aux traitements (date réelle de début de traitement renseignée). A partir des données recueillies pour 23 patients sur les 27 renseignés comme exposés, la durée totale moyenne de suivi était de 3,10 mois ; la durée de suivi médiane étant de 2,46 mois. Les données étaient manquantes pour 4 patients soit 14,8%. Des fiches d'arrêt de traitement ont été renseignées pour 13 patients.

Caractéristiques générales des patients

➤ Période du rapport

Vingt-deux (22) hommes (84,6%) et 4 (15,4%) femmes dont aucune n'était en âge de procréer ont été enregistrés sur la période du rapport. Les patients étaient âgés de 45 à 84 ans avec un âge médian de 75,0 ans et un âge moyen de 73,8 ans. Le poids des patients allait de 49 à 125 Kg avec un poids médian de 70,0 Kg et un poids moyen de 73,5 Kg. Concernant le score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), 10 des patients enregistrés étaient considérés comme pleinement actifs avec un score égal à 0. Seize (16) (61,5%) patients avaient un ECOG évalué à 1.

➤ Période cumulée

Au total, la population des patients enregistrés dans ce CPC comptabilise 63 hommes (78,8%) et 17 femmes (21,3%), dont une en âge de procréer (48 ans). Les patients étaient âgés de 45 à 88 ans avec un âge médian de 76,0 ans et un âge moyen de 74,6 ans. Le poids des patients allait de 40 à 125 Kg avec un poids médian de 70,0 Kg et un poids moyen de 71,6 Kg. Vingt-trois (23) des patients enregistrés étaient considérés comme pleinement actifs avec un score ECOG égal à 0 et 56 patients avaient un ECOG évalué à 1. Un (1) seul patient (FRA357-CPCMES-025) présentait un score supérieur ou égal à 3.

Caractéristiques de la maladie

➤ Période du rapport

Concernant les caractéristiques de la maladie, la majorité des 23 patients avec une information sur le stade présentait un stade IV (13 patients [56,5%]) et IIIb (8 patients [34,8%]). Un patient (4,3%) présentait un stade IIIa de la maladie et 1 (4,3%) un stade I. Les données étaient manquantes pour 3 patients (11,5%). L'histologie du mésothéliome était de type épithélioïde chez 24 des patients. Les données étaient manquantes pour 2 patients (7,7%). Dix (10) patients sur les 11 présentaient des lésions métastatiques de type « autre » localisées en grande majorité au niveau de la plèvre (3 patients) et du péritoine (3 patients). Deux (2) patients présentaient des métastases hépatiques, l'un d'entre eux avait également des métastases cutanées (FRA00668-CPCMES-061). Un patient (FRA00844-CPCMES-071) avait des métastases localisées sur 2 zones (pulmonaire et péritonéale). Aucun patient ne présentait de maladie maligne nécessitant d'intervenir de façon concomitante au traitement ; les données étaient manquantes pour 5 patients. Aucun des patients enregistrés n'a été traité par des doses stables ou décroissantes de prednisone (ou équivalent) inférieures à 10 mg, depuis au moins 2 semaines avant la mise en route du traitement du CPC. Les données étaient manquantes pour 7 d'entre eux.

Deux (2 [8,3%]) patients sur les 24 enregistrés avaient des antécédents cardiovasculaires significatifs. Quatre (4) [16,7%]) patients sur les 24 renseignés avaient bénéficié d'une radiothérapie palliative. Pour la majorité des patients enregistrés, le traitement par OPDIVO® +/- YERVOY® constituait la 2^{ème} ligne de traitement (78,3% [18/23] des patients) ou la 3^{ème} ligne de traitement (17,4% [4/23] des patients) pour le MPM.

Des écarts aux précautions d'emploi du PUT ont été constatés concernant les lignes antérieures de traitement. Vingt-trois (23) patients enregistrés n'avaient pas été traités par l'association cisplatine / pemetrexed avant de recevoir OPDIVO® +/- YERVOY®.

➤ Période cumulée

Au total sur la période cumulée, la majorité des patients enregistrés présentaient un mésothéliome de stade IIIb (29/75 patients [38,7%]) et IV (34/75 patients [45,3%]). Six (6) patients (8,0%) présentaient un stade I, 3 patients (4,0%) un stade II et 3 patients (4,0%) un stade IIIa. Les données étaient manquantes pour 5 patients (6,3%). L'histologie du mésothéliome était de type épithélioïde chez 72/78 patients (92,3%) et de type biphasique chez 6/78 patients (7,7%). Les données étaient manquantes pour 2 patients (2,5%). Vingt-neuf (29) patients sur les 31 présentaient des lésions métastatiques de type « autre »

caractérisées en grande majorité par des métastases du péritoine / péritonéales (10 patients), de la plèvre / pleurales (8 patients) et des poumons / pulmonaires (5 patients). Trois (3) patients présentaient des métastases hépatiques. Cinq (5) patients présentaient des métastases localisées sur 2 zones. Les données étaient manquantes pour 3 patients. Un seul patient présentait une maladie maligne nécessitant d'intervenir de façon concomitante au traitement du MPM ; les données étaient manquantes pour 10 patients.

Parmi les antécédents médicaux, on retrouve des maladies cardiovasculaires chez 7 (9,0%) patients sur 78 et une maladie chronique inflammatoire chez 2 (2,6%) patients sur 77 dont une polyarthrite rhumatoïde traitée par 20 mg / semaine de méthotrexate chez un patient. Vingt et un (21, [26,9%]) patients sur 78 avaient bénéficié d'une radiothérapie palliative. Pour la majorité des patients enregistrés, le traitement par OPDIVO® +/- YERVOY® constituait la 2^{ème} ligne de traitement (67,5% [52/77] des patients) ou la 3^{ème} ligne de traitement (27,3% [21/77] des patients) pour le MPM. Les données étaient manquantes pour 3 patients.

Des écarts aux précautions d'emploi du PUT ont été constatés concernant les lignes antérieures de traitement. En effet, parmi les 77 patients renseignés ; 4 patients ont reçu l'association cisplatine / pemetrexed avant de recevoir OPDIVO® +/- YERVOY® en 2^{ème} ligne de traitement pour le MPM. Des écarts aux précautions d'emploi du PUT ont également été constatés pour 10 patients sur les 67 renseignés (14,9%) 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

Sur la période totale du CPC (depuis le 16 février 2022), 60 prescripteurs avaient enregistré une fiche d'initiation à ce CPC. Ces prescripteurs sont des oncologues (43,3%), pneumologues (23,3%) et pneumologue-oncologues (33,3%) provenant de Centres Hospitaliers Généraux (50,0%), de centres privés (35,0%), de Centres Hospitaliers Universitaires (8,3%) et de Centres de Lutte Contre le Cancer (6,7%). Ces prescripteurs sont localisés dans 11 régions de France dont l'Occitanie (18,3%), l'Auvergne Rhône-Alpes (16,7%), le Sud (15,0%), l'Île de France (13,3%), la Normandie (8,3%), le Grand Est (8,3%), le Centre-Val de Loire (8,3%), la Nouvelle Aquitaine (6,7%), la Bretagne (1,7%), la Bourgogne-Franche-Comté (1,7%) et les Hauts de France (1,7%).

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.

➤ Période du rapport

Au cours de la période du rapport, pour 79,2% des patients enregistrés (19/24), le traitement du MPM dans le cadre de ce CPC renseigné était l'association OPDIVO® / YERVOY®. Cinq (5) patients (20,8%) avaient une prescription d'OPDIVO® en monothérapie (les patients sous OPDIVO® en monothérapie sont les patients avec une dose de YERVOY® manquante ou égale à zéro). La prescription moyenne d'OPDIVO® était de 221,8 mg pour un écart-type de 51,8. La prescription moyenne de YERVOY® était de 72,1 mg pour un écart-type de 14,6 pour les patients sous OPDIVO® en association avec YERVOY® (Les doses YERVOY® manquantes ou égales à zéro des patients n'ont pas été considérées dans le calcul de cette moyenne). Sur la période du rapport, les données de 2 patients n'ont pas été renseignées. Sur cette même période, 5 patients ont une date d'arrêt de traitement renseignée dans l'e-CRF. Parmi ces patients, 4 étaient traités par OPDIVO® en monothérapie (dose de YERVOY® manquante ou égale à zéro) et 1 par l'association OPDIVO® et YERVOY®. Les données concernant l'arrêt sont résumées dans la Table 1.

Table 1 : Arrêts de traitement sur la période du rapport

Patients exposés (N=10)			
Interruption temporaire	Arrêt définitif	Raisons de l'arrêt	Durée médiane d'exposition en mois
0	5	Décès (2) Progression (2) Effet indésirable lié au traitement (1)	5,62

Sur la période concernée, les 10 patients enregistrés comme exposés ont bénéficié d'une évaluation tumorale. Les résultats à la dernière visite de suivi selon les critères mRECIST ont révélé : 1 réponse partielle (10,0%), 6 maladies stables (60,0%) et 3 progressions (30,0%). La durée totale médiane de suivi des patients enregistrés comme exposés (10 patients exposés) était de 5,80 mois.

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

Table 2 : Listing des décès du 17 aout 2022 au 16 février 2023

Numéro patient	Numéro du cas de PV	Age (années)	Sexe	Cause du décès	Délai de survenue du décès (mois)	Lien de causalité investigateur
FRA00582-CPCMES-053	NA	76	Femme	Inconnu	7,13	Non lié au traitement
FRA00668-CPCMES-061	NA	70	Homme	Inconnu	0,46	Non lié au traitement

➤ Période cumulée

Au total sur la période cumulative, pour 76,3% des patients enregistrés (58/76), le traitement du MPM dans le cadre de ce CPC renseigné était l'association OPDIVO® / YERVOY®. Seize (16) patients (21,1%) avaient une prescription d'OPDIVO® en monothérapie. La prescription moyenne d'OPDIVO® était de 219,9mg pour un écart-type de 52,7. Les données de prescription étaient manquantes pour 2 patients (2,6%). La prescription moyenne de YERVOY® était de 70,9 mg pour un écart-type de 13,9. pour les patients sous OPDIVO® en association avec YERVOY® (Les doses YERVOY® manquantes ou égales à zéro des patients ne sont pas considérées dans le calcul de cette moyenne). Au total sur la période cumulative, les données de traitement n'ont pas été renseignées pour 4 patients et les données de prescription étaient manquantes pour 2 patients. En tout depuis le début du CPC, 13 patients ont une date d'arrêt de traitement renseignée dans l'e-CRF. Parmi ces patients, 6 étaient traités par OPDIVO® en monothérapie et 6 par l'association OPDIVO® et YERVOY®. Les données de traitement étaient manquantes pour le patient FRA00488-CPCMES-041. Les données concernant l'arrêt sont résumées dans la Table 3.

Table 3 : Arrêts de traitement sur la période totale

Patients exposés (N=27)			
Interruption temporaire	Arrêt définitif	Raisons de l'arrêt	Durée médiane d'exposition en mois
1	13	Décès (6) Progression (5) Effet indésirable lié au traitement (2)	2,26

Parmi les 27 patients enregistrés comme exposés, 17 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 (11,8%), 8 maladies stables (47,1%) et 7 progressions (41,2%). Des données étaient manquantes pour 1 patient (5,6%). La durée médiane totale de suivi (23 patients renseignés) était de 2,46 mois. Les données étaient manquantes pour 4 patients soit 14,8%.

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

Table 4 : 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)	Lien de causalité investigateur
FRA00280-CPCMES-002	2022-026061	72	Homme	Progression de la tumeur maligne	3,78	Non lié au traitement
FRA00396-CPCMES-034	2023-016112	87	Homme	Progression de la tumeur maligne	0,72	Non lié au traitement
FRA00550-CPCMES-048	2022-096057	84	Femme	Inconnue	1,12	Non lié au traitement
FRA555-CPCMES-049	2022-071737	72	Homme	Asphyxie	0,66	Non lié au traitement
FRA00582-CPCMES-053	NA	76	Femme	Inconnu	7,13	Non lié au traitement
FRA00668-CPCMES-061	NA	70	Homme	Inconnu	0,46	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 17 août 2022 au 15 février 2023, 7 cas de pharmacovigilance (15 effets indésirables) dont 6 graves et 9 non-graves ont été reçus par Bristol Myers Squibb. Les cas graves comprenaient 3 cas de décès 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 ».

Trois (3) cas de situation particulière ont été signalés sur la période : il s'agissait de prescription de posologie de nivolumab et/ou ipilimumab non conformes aux recommandations du PUT.

Sur la période concernée par ce rapport, pour un cas, l'effet indésirable a conduit à une réduction de dose de traitement et pour 4 cas, la décision prise avec le traitement reste inconnue à ce stade.

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

3- Conclusion

Il a été constaté une diminution du nombre de patients enregistrés à partir de septembre 2022. Ceci peut s'expliquer par le fait que pendant la première période de mise en œuvre du CPC, la plupart des patients ne recevait pas d'immunothérapie en première ligne et restait ainsi éligible à l'indication de ce CPC.

A noter également que malgré l'âge moyen avancé de ces patients, les prescripteurs ont majoritairement choisi de prescrire l'association OPDIVO® / YERVOY®. Parallèlement à cette tendance, 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. L'analyse des sept cas graves rapportés ne permettent pas d'établir un lien de causalité avec les traitements du CPC. 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®.

Enfin, il a été observé :

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

Pour les patients enregistrés avant le 17 août 2022, il est observé une amélioration du taux de remplissage.

Compte-tenu de tous les éléments susmentionnés, aucune modification du PUT ne semble nécessaire.