

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE

pour

VALCHLOR™/LEDAGA® (*chlorméthine ou méchloréthamine*)

DATE DE NAISSANCE INTERNATIONALE : 23 août 2013

PERIODE COUVERTE PAR CE RAPPORT :

Du 23 février 2019 au 10 juillet 2019 (fin de l'ATU)

DATE DE CE RAPPORT :

26 septembre 2019

NOM DU LABORATOIRE TITULAIRE DE  
L'ATU NOMINATIVE ET DE L'ATU DE  
COHORTE ET ADRESSE:

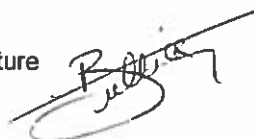
Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Mulhuddart  
Dublin 15  
Ireland

Responsable Local Pharmacovigilance France EU – QPPV  
(pour la durée de l'ATU)

Françoise Bullier (ICTA PM)

Lucia Castrillo-Soto (Helsinn Birex  
Pharmaceuticals Ltd)

Signature



Signature



**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE ET ATU DE COHORTE**  
**RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N° 10**  
**VALCHLOR™/LEDAGA® (méchloréthamine ou chlorméthine)**

**Période du 23 février 2019 au 10 juillet 2019 (fin de l'ATU)**

## **I. Introduction**

La chlorméthine est un agent cytotoxique alkylant. En milieu aqueux, la chlorméthine devient électrophile ; elle subit alors une hydrolyse en composé actif (N-méthyl-2-chloroethyl-2-hydroéthylamine). Le N-méthyl-2-chloroethyl-2-hydroéthylamine agit par alkylation de l'ADN, entraînant une altération de la réplication de l'ADN et de sa transcription en ARN. Le N-méthyl-2-chloroethyl-2-hydroéthylamine est efficace à toutes les phases du cycle cellulaire, mais son efficacité est plus importante sur les cellules à renouvellement rapide.

Sur la base des données de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Valchlor™ disponibles aux Etats-Unis, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé la mise à disposition en France du médicament dans le cadre d'une ATU nominative pour des patients présentant un lymphome T cutané de type Mycosis fongoïde (LTC-MF) de stades I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> et II<sub>A</sub> chez les patients ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée. La première ATU nominative a été octroyée par l'ANSM le 3 octobre 2014.

Un passage en ATU de cohorte a été accordé par l'ANSM le 19 décembre 2016 avec un premier patient inclus le 31 janvier 2017.

Le 3 mars 2017, la Commission européenne a octroyé une autorisation à Actelion de commercialiser le gel chlorméthine 160 microgrammes/g sous le nom de Ledaga®.

Par ailleurs, le 21 mars 2018 le Laboratoire HELSINN Healthcare (Suisse) a acquis les droits pour l'exploitation mondiale de la spécialité LEDAGA®.

Le 15 octobre 2018, le Laboratoire HELSINN Birex Pharmaceuticals a sollicité une demande transfert et de renouvellement de l'ATU de cohorte auprès de l'ANSM qui ont pris effets le 16 décembre 2018.

La Commission Européenne (CE) a approuvé le transfert de l'autorisation de mise sur le marché d'Actelion Registration Ltd (Royaume-Uni) vers Helsinn Birex Pharmaceuticals (Irlande) le 18 décembre 2018.

Par la suite, Helsinn et Recordati Rare Diseases, (RRD) ont établi un contrat commercial pour la commercialisation de Ledaga. RRD est le représentant légal en Europe pour le Ledaga (notification d'approbation de l'EMA reçue le 9 avril 2019).

La fin de l'ATU de cohorte a été notifiée par l'ANSM en date du 10 juillet 2019.

Ce dixième rapport de synthèse (rapport final de l'ATU) concerne les données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de l'ATU de cohorte en cumulé et sur la période du 23 février 2019 au 10 juillet 2019.

## **II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de l'ATU de cohorte protocolisées**

### **II.1 Données cliniques et démographiques recueillies**

#### **➤ Population de patients**

- Sur la période considérée

Au cours de la période de référence, aucun nouveau patient ne répondant pas aux critères de l'ATU de cohorte n'a été inclus dans l'ATU nominative et 71 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte (dont 5 patients issus de l'ATU nominative).

- En cumulé

Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 876 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™/Ledaga®. Parmi ces 876 patients, 18 patients qui n'ont jamais débuté le traitement, soit un total de 858 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

➤ **Caractéristiques des patients**

- Sur la période considérée

Sur les 71 patients inclus dans l'ATU de cohorte sur la période considérée, 44 patients sont des hommes (62,0%) et 27 sont des femmes (38,0%) âgés de 22 à 88 ans avec un âge moyen de 59,7 ans.

Sur la période de référence, la majorité des patients (55/70, 78,6%) présentent un LTC-MF dont le stade est précoce (I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> ou II<sub>A</sub>) au moment de leur inclusion dans l'ATU de cohorte.

- En cumulé

Sur les 876 patients inclus au total, on dénombre 528 hommes (60,3%) et 347 femmes (39,7%) âgés de 3 mois à 96 ans avec un âge moyen de 60,7 ans (à noter que pour un patient de l'ATU nominative, aucune fiche de recueil de donnée n'a été reçue et que l'âge et le sexe de patient n'ont pas été inclus dans les analyses).

Au total 436 patients (91,4%) des patients de l'ATU nominative et 467 patients (83,5%) des patients de l'ATU de cohorte présentent un LTC-MF de stade précoce (I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> ou II<sub>A</sub>). Par ailleurs, 20 patients de l'ATU nominative (4,2%) étaient atteints d'une autre pathologie : 14 patients souffraient d'histiocytose langerhansienne (dont 8 enfants), 3 patients présentaient un lymphome anaplasique CD30+, 2 patients une papulose lymphomatoïde et enfin 1 patient présentait un lymphome B à grandes cellules. Parmi les patients inclus dans l'ATU de cohorte, 2 patients étaient atteints d'un MF associé à une papulose lymphomatoïde, 5 patients à un lymphome T pilotrope dont 1 associé à une mucinose, 1 patient souffrait de MF à type de capillarité purpurique et 1 patient présentait un lymphome anaplasique CD30+.

➤ **Données de suivi et d'arrêt**

- Sur la période considérée

Sur la période considérée, 68 fiches de suivi correspondant à 61 patients ont été reçues.

La réponse au traitement est favorable pour 90,2% des patients :

- 4 patients en réponse complète
- 37 patients en réponse partielle
- 14 avec stabilité de la maladie.

Sur la période, 44 patients ont arrêté le traitement, dont 3 temporairement et 41 définitivement. Les raisons d'arrêt sont liées à la tolérance pour 22 patients (53,7%), une réponse complète ou partielle pour 9 patients (22,0%) ou une autre raison (décès, décision du patient/famille, patient perdu de vue ou raison inconnue) pour les autres patients.

- En cumulé

En cumulé, la réponse au traitement est favorable (réponse complète, réponse "quasi-complète", réponse partielle et stabilité de la maladie) pour 92,2% des patients (307 patients sur les 333 patients) La durée médiane de suivi, calculée pour 780 patients, est de 10,1 mois avec une moyenne à 15,7 mois.

Depuis le début de l'ATU, 410 patients (47,8%) ont arrêté le traitement dont 71 temporairement et 339 définitivement.

Les raisons principales ayant conduit à l'arrêt du traitement étant la survenue d'effet(s) indésirable(s) pour 43,4% des patients et une réponse complète ou partielle pour 27,1% des patients.

### **III. Données de pharmacovigilance**

- Sur la période considérée

Pendant la période de référence, 40 cas initiaux de pharmacovigilance (comprenant 64 effets indésirables liés au Valchlor™/Ledaga® et 12 évènements indésirables non reliés) ont été rapportés.

Parmi ces cas, 37 cas ont été considérés comme reliés au traitement. Parmi eux, 6 cas (16,2%) ont été évalués comme graves et 31 cas (83,8%) comme non graves. Sur cette même période, 3 informations de suivi reliées au traitement ont été reçues.

- En cumulé

Depuis le début de l'ATU, 355 cas initiaux de pharmacovigilance comprenant 758 effets indésirables liés au Valchlor™/Ledaga® et 84 événements indésirables non reliés ont été rapportés chez 345 patients. Sur les 328 cas reliés, 49 (14,9%) comportaient un critère de gravité (dont un cas fatal pour lequel la causalité de l'événement ayant entraîné le décès a été considérée comme reliée par mesure conservatoire) et 279 (85,1%) ont été considérés comme non graves.

### **Données spécifiques sur la période considérée :**

#### **➤ Cas graves reliés**

Les 6 cas graves comportaient 13 événements indésirables dont 9 ont été considérés comme reliés au traitement Valchlor/Ledaga® parmi lesquels 7 étaient des effets indésirables graves. Ces 13 événements indésirables étaient associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (9) ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (4).

Parmi les 6 cas :

- 5 cas comportaient des effets indésirables dont le critère attendu/inattendu est non applicable (Progression de tumeur maligne et Lymphome à cellules T cutané ; Progression de la maladie et Lymphome à cellules T cutané (2) ; Progression de tumeur maligne ; Progression de tumeur maligne et Lymphome à cellules T cutané et réponse partielle au traitement).
- Le dernier cas comportait des événements indésirables dont le critère attendu/inattendu était non applicable (Progression de tumeur maligne et Lymphome à cellules T cutané stade IV) et 1 effet indésirable inattendu non grave (Douleur au site d'application).

A noter que sur la totalité de l'ATU, 49 cas graves et reliés comportant 167 événements indésirables dont 158 ont été considérés comme reliés au traitement Valchlor/Ledaga® et parmi lesquels 99 étaient des effets indésirables graves, ont été rapportés. Ces 99 effets indésirables graves étaient majoritairement associés aux Systèmes Classes Organes (SOC) suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (33)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (23).
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (20);

Les 23 effets indésirables graves restants étaient associés aux SOC : Affections oculaires (5), Affections gastro-intestinales (5), Affections du système nerveux (5), Infections et infestations (3), Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (2), Affections hématologiques et du système lymphatique (2), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (1)

#### **➤ Cas non graves reliés**

Sur la période de référence, 31 cas non graves considérés comme reliés à la chlorméthine ont été rapportés. Cinquante-cinq (55) effets indésirables non graves ont été décrits dans les 31 cas non graves et 2 effets indésirables non graves ont été inclus dans 2 des 6 cas graves mentionnés ci-dessus.

La totalité des effets indésirables non graves rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (57) associés aux SOC suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (43 dont 17 effets cutanés),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (14),

Parmi ces 57 effets considérés comme liés à la chlorméthine, 24 ont été considérés comme attendus, 14 effets considérés comme inattendus et 19 effets pour lesquels le critère attendu/inattendu était non applicable.

➤ **Effets indésirables d'intérêt particulier**

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 8 notifications initiales, comportant 11 effets indésirables cutanés susceptibles d'être d'origine allergique (recherche à titre conservatoire des cas décrivant des symptômes potentiellement associés à des réactions allergiques), ont été enregistrées. Tous ces cas ont été considérés comme non graves.

Depuis le début de l'ATU, 131 cas ont comporté des effets indésirables cutanés potentiellement associés à des réactions allergiques. Parmi eux, 19 cas ont été considérés comme graves et 112 cas comme non graves.

Télangiectasies

Au cours de la période couverte par ce rapport, aucun nouveau cas de télangiectasie n'a été rapporté. Au total, depuis le début de l'ATU, 5 cas de télangiectasies ont été rapportés. A ce jour, la documentation de ces cas ne permet pas de conclure à un lien de causalité avéré entre Valchlor™/Ledaga® et ces effets indésirables. Au vu de ces données, d'un possible rôle de la maladie (les télangiectasies peuvent représenter une manifestation clinique du mycosis fongoïde) et de l'absence de notification de cet effet indésirable sous Caryolysine®, un lien entre Valchlor™/Ledaga® et la survenue de ces télangiectasies n'a pu être établi à ce jour.

Troubles de la vision

Au cours de la période, aucun nouveau cas lié à des troubles de la vision et aucune information de suivi n'ont été notifiés. Au total, depuis le début de l'ATU, 1 seul cas de vision trouble a été rapporté (cf rapport n°4).

Cas d'exposition d'un tiers

Dans l'intervalle couvert par ce rapport, aucune observation initiale et aucune information de suivi n'a concerné l'exposition d'un tiers. Au total, depuis le début de l'ATU, 8 cas d'exposition d'un tiers ont été rapportés.

Grossesse

Sur la période de ce rapport, aucun nouveau cas de grossesse chez une patiente traitée ou chez la partenaire d'un patient traité n'a été enregistré.

Depuis le début de l'ATU, un seul cas d'exposition au Valchlor™/Ledaga® *via* le sperme chez la partenaire d'un patient traité a été décrit. Pour rappel, deux grossesses avaient été rapportées pour cette patiente mais aucune n'avait pas été poursuivie (IVG en juillet 2016 et en janvier 2018) en raison du contexte social et sans lien avec le traitement du conjoint par Valchlor™/Ledaga®.

**Conclusion**

Ce rapport final ne met en évidence aucune nouvelle information de sécurité ou d'efficacité par rapport à la période précédente.

Sur la totalité des données analysées au cours de l'ATU, le profil de tolérance observé reste conforme au profil de tolérance connu du produit.

Le laboratoire Recordati Rare Disease, exploitant du Ledaga® et Helsinn, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, assurent désormais conjointement la surveillance de ce produit dans le cadre de son AMM et de sa commercialisation.