

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE ET DE COHORTE
Valchlor™/Ledaga® (chlorméthine)
Résumé du rapport de synthèse N° 5
Période du 23 août 2016 au 22 février 2017

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-hydroethylamine). Le N-méthyl-2-chloroethyl-2-hydroethylamine 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-hydroethylamine 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_A, I_B et II_A chez les patients ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée. La première version du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) de l'ATU nominative a été validée par l'ANSM le 18 août 2014 et la première ATU nominative a été octroyée par l'ANSM le 3 octobre 2014.

En outre, une demande de passage de l'ATU nominative en ATU de cohorte sous le nom de Ledaga® a été déposée auprès de l'ANSM le 7 octobre 2016. L'ATU de cohorte a été accordée par l'ANSM le 19 décembre 2016 et dans le cadre de cette ATU de cohorte, le premier patient a été 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®.

Ce cinquième rapport de synthèse concerne les données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de l'ATU de cohorte sur la période du 23 août 2016 au 22 février 2017.

Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative et de l'ATU de cohorte

➤ Population de patients et prescripteurs

Au cours de la période de référence, dans le cadre de l'ATU nominative, 69 nouvelles ATU et 115 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire. Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 467 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™/Ledaga®.

Depuis le début de l'ATU de cohorte, 82 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement. Parmi ces 82 patients, 81 patients ont pu être inclus dans l'ATU de cohorte, dont 63 patients déjà traités *via* une ATU nominative et 18 nouveaux patients. Un patient a été refusé en raison de sa pathologie (histiocytose langerhansienne) ne correspondant pas à l'indication de Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU de cohorte.

Au total, depuis octobre 2014, 485 patients ont pu être inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, soit 87 nouveaux patients depuis le dernier rapport. Parmi ces 485 patients, 7 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™/Ledaga® ce qui ramène à 478 le nombre de patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

Au 22 février 2017, 146 médecins ont inclus des patients dans le cadre de l'ATU nominative ou de l'ATU de cohorte. Ils exercent dans 67 groupements hospitaliers répartis dans toute la France (dont 32 Centres de Compétences et 1 Centre de Référence) et majoritairement dans un service de dermatologie.

➤ **Caractéristiques des patients lors de la demande initiale**

• Données démographiques

La population des 485 patients inclus dans l'ATU nominative ou l'ATU de cohorte est constituée de 284 hommes (58,6%) et de 201 femmes (41,4%) âgés de 3 mois à 96 ans. L'âge moyen des patients est de 59,9 ans et l'âge médian de 62,3 ans : 1,6% des patients (soit 8 patients) ont moins de 18 ans (dont 6 sont traités pour une indication hors ATU, une histiocytose), 25,8% ont entre 18 et 49 ans, 29,3% des patients ont entre 50 et 65 ans et 43,3% sont âgés de plus de 65 ans.

• Données cliniques

Une très grande majorité des patients traités par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU est atteinte de Mycosis fongoïde (MF) de stade IA,IB ou IIA (435/467 patients, soit 93,1%, des patients de l'ATU nominative et 75/81 patients, soit 92,6%, des patients de l'ATU de cohorte). Le stade est supérieur à IIA chez 1,5% des patients de l'ATU nominative (7/467) et 6,2% des patients de l'ATU de cohorte (5/81). Chez 14 patients de l'ATU nominative (3,0%) et un patient de l'ATU de cohorte (1,2%), le stade de MF n'a pas été précisé.

Dans l'ATU de cohorte, tous les patients présentent une LTC-MF (dont un patient a un MF associé à une papulose lymphomatoïde).

Dans l'ATU nominative, 2,4% des patients (11/467) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que le LTC-MF : 9 patients souffrent d'histiocytose (dont 6 enfants), 1 patient présente un lymphome anaplasique CD30+, 1 patient est atteint de papulose lymphomatoïde.

➤ **Données de suivi**

• Fiches de suivi de traitement

Depuis le début de l'ATU, 332 fiches de suivi de l'ATU nominative ont été adressées au laboratoire et concernent 191 patients (191/467 ; 40,9%). Aucune fiche de suivi de l'ATU de cohorte n'a encore été réceptionnée, compte-tenu du démarrage récent de l'ATU de cohorte.

Parmi les patients de l'ATU nominative ayant une fiche de suivi, la réponse au traitement la plus récemment obtenue, renseignée chez 187 patients, a été :

- Une réponse complète chez 8 patients (sans comptabiliser les arrêts liés à une rémission complète),
- Une réponse "quasi-complète" chez 4 patients,
- Une réponse partielle chez 136 patients,
- La stabilité de la maladie chez 33 patients,
- Une progression de la maladie pour 6 patients.

Ces données issues des fiches de suivi montrent que 181 patients sur les 191 patients de l'ATU nominative exposés à Valchlor™/Ledaga®, soit 94,8%, ont eu une réponse favorable au traitement (réponse complète, "quasi-complète", réponse partielle et stabilisation de la maladie).

• Données d'arrêt de traitement

Depuis le début de l'ATU, parmi les 478 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, 194 arrêts de traitement (194/478 ; 40,6%) ont été enregistrés : 163 arrêts définitifs et 31 arrêts temporaires. Sur ces 194 arrêts, 88 arrêts (88/194 ; 45,4%) ont été reçus *via* une fiche d'arrêt de traitement et les 106 autres arrêts (106/194 ; 54,6%) ont été transmis grâce aux formulaires de déclaration d'effet indésirable ou par téléphone/email par les pharmaciens/médecins.

Les raisons des 194 arrêts de traitement sont listées ci-dessous :

- 135 arrêts (135/194 ; 69,6%) étaient associés à une observation de pharmacovigilance, incluant un (des) effet(s) indésirable(s), progression de la maladie ou inefficacité (cf la description détaillée dans la partie 3),
- 29 arrêts (29/194 ; 14,9%) étaient dus à une rémission. Ces cas de rémission ont été enregistrés chez 17 patients atteints d'un MF de stade IA, chez 8 patients atteints d'un MF de stade IB, chez

- 2 patients pour lesquels le stade n'était pas précisé et chez 2 patients atteints d'une autre pathologie (histiocytose),
- les autres arrêts étaient effectués sur décision du patient (9/194) ou étaient dus à une "autre raison" (5/194) ou pour une raison inconnue (14/194), ou le patient a été perdu de vue par le médecin (2/194).

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Pendant la période de référence (du 23 août 2016 au 22 février 2017), 13 observations initiales de pharmacovigilance comportant 29 effets indésirables, et 11 informations de suivi concernant 10 cas ont été rapportées. Sur ces 13 observations, 6 (46,2%) ont été évaluées comme graves et les 7 autres (53,8%) comme non graves.

➤ Cas graves (6 cas)

Les 6 cas graves comportent 17 effets indésirables dont 15 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (7 ; 46,7%),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (3 ; 20,0%),
- Infections et infestations (2 ; 13,3%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (1 ; 6,7%),
- Actes médicaux et chirurgicaux (1 ; 6,7%),
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (1 ; 6,7%).

Parmi ces 6 cas graves, 4 ont été évalués comme reliés et 2 comme non reliés à la chlorméthine.

Le document de référence utilisé pour déterminer le caractère attendu/inattendu des effets indésirables décrits dans ce rapport, est l'USPI, *US Package Insert - Full Prescribing Information* et le RCP depuis la mise en place de l'ATU de cohorte, document annexé au PUT.

Sur les 4 cas graves reliés :

- Le cas attendu a concerné des effets cutanés : éruption érythémateuse ayant un aspect de dermatite irritative et érosive.
- Les trois cas inattendus ont concerné des effets cutanés (ulcères cutanés et brûlures) ainsi que des troubles généraux et anomalies au site d'administration (érosion), une infection à staphylocoque associée à des ulcères cutanés à type de pseudo-angiodermatite nécrotique ayant nécessité une greffe de peau.

Parmi ces 4 cas graves, 3 cas ont présenté une érosion au site d'administration de Valchlor™. Dans l'un des cas, l'érosion a été reliée à une dermatite irritative, dans le second cas, l'érosion était associée à des brûlures au niveau du site d'application, effets résolus à l'arrêt du traitement; enfin dans le dernier cas, l'érosion était accompagnée d'un érythème intense, effets indésirables non résolus à la diminution de la posologie ce qui a conduit à l'arrêt du traitement.

Les deux cas graves non reliés comportaient dans le 1^{er} cas un effet attendu (progression de la maladie) et 1 effet inattendu (aggravation de la maladie) et, dans le 2^{ème} cas, 2 effets inattendus (septicémie faisant suite à une infection pulmonaire ou rénale et détérioration de l'état de santé général), ainsi qu'un effet non grave (infection).

➤ Cas non graves (7 cas)

Les 7 cas non graves ont tous été considérés comme reliés à la chlorméthine. Douze effets indésirables non graves ont été décrits dans les 7 cas non graves et 2 effets indésirables non graves ont été inclus dans deux cas graves.

Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (13/14 ; 92,9%) associés aux Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (6 ; 42,3%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (5 dont 3 effets cutanés ; 35,7%),
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (1 effet cutané ; 7,1%),

- Affections du système immunitaire (1 effet cutané ; 7,1%).

Parmi ces 13 effets, tous ont été considérés comme liés à la chlorméthine : 2 effets ont été considérés comme inattendus, 10 effets étaient attendus et pour 1 effet indésirable le critère attendu/inattendu n'était pas applicable.

➤ Effets indésirables d'intérêt particulier

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 cas de vision trouble a été rapporté (A-CH2016-138736) (cf rapport n°4). Aucune information de suivi n'a été reçue concernant ce cas.

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 6 notifications initiales, comportant 8 effets indésirables cutanés susceptibles d'être d'origine allergique, ont été enregistrées : un cas grave pour lequel le lien de causalité n'a pas été rapporté et 5 cas non graves (3 cas considérés comme reliés par le notificateur et 2 cas pour lesquels la causalité n'a pas été rapportée).

Aucun test cutané n'a été rapporté, permettant de confirmer ou non l'allergie à la chlorméthine.

Les 6 patients ont tous arrêté définitivement le traitement, parmi lesquels 1 patient avait d'abord interrompu temporairement le traitement, puis repris à une fréquence d'application plus faible, avant d'arrêter définitivement le traitement en raison de la réapparition des effets indésirables.

Pour 3 patients, les effets indésirables ont été résolus. Pour les 3 autres patients, l'évolution des effets indésirables n'a pas été rapportée.

Parmi ces 6 cas, 2 patients prenaient des traitements concomitants, dont 1 patient un traitement concomitant à base de dermocorticoïdes. Le troisième patient ne prenait pas de traitement concomitant et, dans les 3 autres cas, aucune information sur les traitements concomitants n'a été rapportée.

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. Concernant le cas d'exposition à Valchlor™/Ledaga® *via* le sperme chez la partenaire d'un patient traité décrit dans le rapport précédent, la grossesse n'a pas été poursuivie (IVG) en raison d'un contexte social et sans lien avec le traitement du conjoint par Valchlor™.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™/Ledaga® (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU, 182 observations initiales (27 graves + 155 non graves) comportant 450 effets indésirables ont été rapportées.

Le profil de tolérance observé reste conforme au profil de tolérance connu du produit et le laboratoire continue d'assurer une surveillance étroite de tous les effets indésirables, en particulier les effets inattendus.