

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 août 2017 au 22 février 2018 (cut-off)

DATE DE CE RAPPORT :

19 avril 2018

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

Actelion Pharmaceuticals France
21 boulevard de la Madeleine
75001 Paris
Tél : + 33 (0)1 58 62 32 32
Fax : + 33 (0)1 58 62 32 28

Responsable Pharmacovigilance France
Valérie Masson

Pharmacien Responsable
Lysiane Bernal-Gallois

Signature

Signature

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE ET ATU DE COHORTE
Résumé du rapport de synthèse N° 7
Période du 23 août 2017 au 22 février 2018

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_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®.

Dans l'attente de la commercialisation de Ledaga® dans les conditions de son AMM, l'ANSM a octroyé le renouvellement de l'ATU de cohorte à compter du 15 décembre 2017 pour une durée d'un an maximum.

Ce septième 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 2017 au 22 février 2018.

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, 1 nouvelle ATU et 2 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire. Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 474 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™/Ledaga®.

Au cours de la période de référence, dans le cadre de l'ATU de cohorte, 88 demandes d'accès au traitement ont été reçues par le laboratoire et 85 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Depuis le début de l'ATU de cohorte, 315 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement. Parmi ces 315 patients, 304 patients ont pu être inclus dans l'ATU de cohorte, dont 143 patients déjà traités via une ATU nominative et 161 nouveaux patients. Onze (11) patients ont été refusés en raison de leur pathologie (histiocytose, papulose lymphomatoïde, lymphome B à grandes cellules, parapsoriasis, ou lymphome anaplasique à grande cellule) ne correspondant pas à l'indication de Valchlor™/Ledaga® mentionnée dans le PUT de l'ATU de cohorte.

Au total, depuis octobre 2014, 635 patients ont pu être inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, soit 75 nouveaux patients depuis le dernier rapport. Parmi ces 635 patients, 14 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™/Ledaga® ce qui ramène à 621 le nombre de patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

Au 22 février 2018, 183 médecins ont inclus des patients dans le cadre de l'ATU nominative ou de l'ATU de cohorte. Ils exercent dans 74 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

Sur les 635 patients inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, une fiche de demande d'accès a été reçue pour 634 patients. Pour une patiente incluse dans l'ATU nominative, aucune fiche de recueil de données n'a été réceptionnée. Les données décrites ci-dessous portent donc sur les 634 patients pour lesquels des fiches de recueil de données ont été complétées. Cette population est constituée de 374 hommes (59,0%) et de 260 femmes (41,0%) âgés de 3 mois à 96 ans. L'âge moyen des patients est de 60,1 ans et l'âge médian de 62,8 ans : 1,6% des patients (soit 10 patients) ont moins de 18 ans (dont 8 sont traités pour une histiocytose langerhansienne), 25,7% ont entre 18 et 49 ans, 28,7% des patients ont entre 50 et 65 ans et 44,0% 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 I_A, I_B ou II_A (436/474 patients, soit 92,0% des patients de l'ATU nominative, et 258/304 patients, soit 84,9% des patients de l'ATU de cohorte). Le stade est supérieur à II_A chez 1,5% des patients de l'ATU nominative (7/474) et 13,8% des patients de l'ATU de cohorte (42/304). Chez 15 patients de l'ATU nominative (3,2%) et 4 patients de l'ATU de cohorte (1,3%), le stade de MF était manquant ou non précisé.

Dans l'ATU de cohorte, tous les patients présentent un LTC-MF (dont un patient présente un MF associé à une papulose lymphomatoïde, un patient un MF de type lymphome T pilotrope, un patient un MF à type de capillarite purpurique et un patient avait présenté un Syndrome de Sézary avant allogreffe).

Dans l'ATU nominative, 3,4% des patients (16/474) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que le LTC-MF : 14 patients souffrent d'histiocytose langerhansienne (dont 8 enfants), 1 patient présente un lymphome anaplasique CD30+ et 1 patient est atteint de papulose lymphomatoïde.

➤ **Données de suivi**

• Fiches de suivi de traitement

Depuis le début de l'ATU, 469 fiches de suivi (338 fiches de suivi d'ATU nominative et 131 fiches de suivi d'ATU de cohorte) ont été adressées au laboratoire et concernent 252 patients (252/635; 39,7%).

Parmi les 252 patients ayant une fiche de suivi, la réponse au traitement la plus récemment obtenue, renseignée chez 248 patients, était :

- Une réponse complète chez 16 patients (sans comptabiliser les arrêts liés à une rémission complète),

- Une réponse "quasi-complète" chez 4 patients,
- Une réponse partielle chez 163 patients,
- La stabilité de la maladie chez 54 patients,
- Une progression de la maladie pour 11 patients.

Ces données montrent que 237 patients sur les 252 patients ayant au moins une fiche de suivi, soit 94,0%, ont eu une réponse favorable au traitement (réponse complète, réponse "quasi-complète", réponse partielle et stabilité de la maladie). Si on ne considère pas la stabilité de la maladie comme une réponse positive, le pourcentage de réponses favorables est de 72,6%.

- **Données d'arrêt de traitement**

Depuis le début de l'ATU, parmi les 621 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, 326 patients (326/621 ; 52,5%) ont arrêté le traitement, dont 44 temporairement et 282 définitivement. Pour 195 patients, l'arrêt de traitement a été signalé *via* une fiche d'arrêt de traitement et, pour 131 patients, par un autre moyen (formulaire de déclaration d'effet indésirable, téléphone ou email) par les pharmaciens/médecins.

Les raisons d'arrêt sont détaillées ci-dessous (lorsque plusieurs arrêts de traitement ont été enregistrés pour un même patient, seul l'arrêt de traitement le plus récent a été pris en compte pour l'analyse) :

- Pour 198 patients (198/326 ; 60,7%), l'arrêt de traitement était associé à une observation de pharmacovigilance, incluant un(des) effet(s) indésirable(s), progression de la maladie, inefficacité, apparition d'une hypersensibilité ou décès du patient (cf. description détaillée dans la partie 3),
- 75 patients (75/326 ; 23,0%) ont arrêté le traitement en raison d'une réponse complète ou partielle. Ces cas de rémission ont été enregistrés chez 50 patients atteints d'un MF de stade I_A, chez 16 patients atteints d'un MF de stade I_B, chez 1 patient atteint d'un MF de stade II_A, chez 1 patient atteint d'un MF de stade III, chez 3 patients pour lesquels le stade n'était pas précisé et chez 4 patients atteints d'une autre pathologie (histiocytose langerhansienne),
- les autres arrêts étaient effectués sur décision du patient (18/326) ou étaient dus à une "autre raison" (20/326) ou le patient était perdu de vue par le médecin (15/326).

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Pendant la période de référence (du 23 août 2017 au 22 février 2018), 43 observations initiales de pharmacovigilance comportant 74 effets indésirables, et 6 informations de suivi concernant 6 cas ont été rapportées. Sur ces 43 observations, 5 (11,6%) ont été évaluées comme graves et les 38 autres (88,4%) comme non graves.

➤ **Cas graves (5 cas)**

Les 5 cas graves comportent 14 effets indésirables dont 10 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (4 ; 28,6%),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (3 ; 21,4%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (2 ; 14,3%),
- Affections du système nerveux (2 ; 14,3%),
- Infections et infestations (1 ; 7,1%),
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (1 ; 7,1%),

- Actes médicaux ou chirurgicaux (1 ; 7,1%).

Parmi ces 5 cas graves, 3 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 3 cas graves reliés :

- Un cas comportait la survenue d'un effet grave inattendu (carcinome épidermoïde) associé à une inefficacité. Ce cas a été relié au Ledaga® par mesure conservatoire par le laboratoire.
- Un cas grave attendu comportait 3 effets cutanés (eczéma et brûlure (graves) et lésion cutanée (non-graves)) ainsi qu'une autre observation de pharmacovigilance (amélioration de la pathologie préexistante).
- Un cas grave attendu comprenait un effet grave (progression de la maladie) et un effet non grave (inefficacité).

Les 2 cas graves non reliés concernaient :

- Un cas d'accident vasculaire cérébral associé à une thrombose de l'artère carotide et une endartériectomie carotidienne,
- Un cas fatal d'insuffisance respiratoire associée à une pneumonie infectieuse. Ces deux cas ont été considérés comme inattendus.

➤ **Cas non graves (38 cas)**

Parmi les 38 cas non graves reportés, 37 cas ont été considérés comme reliés et 1 cas considéré comme non-relié à la chlorméthine. Soixante (60) effets indésirables non graves ont été décrits dans les 38 cas non graves et 4 effets indésirables non graves étaient inclus dans 3 cas graves.

Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (48/64 ; 75,0%) associés aux Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (16),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (32 dont 3 effets cutanés),

Parmi ces 48 effets, 1 a été considéré comme non lié à la chlorméthine (pour lequel le critère attendu/inattendu n'était pas applicable) et 47 ont été considérés comme liés (3 effets inattendus, 20 effets attendus et 24 effets indésirables pour lesquels le critère attendu/inattendu n'était pas applicable).

➤ **Effets indésirables d'intérêt particulier**

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 6 notifications initiales, comportant 7 effets indésirables cutanés susceptibles d'être d'origine allergique, ont été enregistrées : 1 cas grave et 5 cas non graves. Parmi ces 7 effets indésirables, 4 effets indésirables (non graves) ont été considérés comme reliés par le notificateur et pour 3 effets indésirables (1 grave et 2 non graves), le lien de causalité n'a pas été rapporté.

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

Parmi les 6 patients concernés, 5 ont arrêté définitivement le traitement et 1 patient a d'abord interrompu temporairement le traitement avant de l'arrêter définitivement en raison de la réapparition des effets indésirables graves.

Pour 5 patients, les effets indésirables ont été résolus. Pour le dernier patient, l'évolution de l'effet indésirable n'a pas été rapportée.

Parmi ces 6 cas, 3 patients prenaient des traitements concomitants (bexarotène, méthotrexate, paroxetine). Dans les 3 autres cas, aucune information sur les traitements concomitants n'a été rapportée.

Grossesse

Sur la période de ce rapport, aucun nouveau cas de grossesse chez une patiente traitée n'a été enregistré. Cependant, une nouvelle notification de suivi a été reçue concernant le cas d'exposition à Valchlor™/Ledaga® via le sperme chez la partenaire d'un patient traité, décrit dans les rapports n°4, n°5 et n°6. Lors du précédent rapport, il a été rapporté la survenue d'une nouvelle grossesse ayant débuté, selon la partenaire, alors que son conjoint n'était plus traité par Valchlor™/Ledaga®, en raison de la disparition des lésions. Le patient a repris le traitement un mois plus tard, suite à une plaque de Mycosis fongoïde persistante. Durant la période couverte par ce rapport, il a été rapporté que la grossesse a été interrompue de manière volontaire sur décision de la partenaire, qui ne souhaitait pas un autre enfant.

Télangiectasies

Au cours de la période couverte par ce rapport, aucun nouveau cas de télangiectasie et aucune information de suivi concernant des cas précédents n'ont été rapportés. Au total, depuis le début de l'ATU, 5 cas de télangiectasies ont été enregistrés.

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.

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.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™/Ledaga® (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU, 278 observations initiales (45 graves + 233 non graves) comportant 683 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 des effets inattendus.