

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 2017 au 22 août 2017 (cut-off)

DATE DE CE RAPPORT :

20 octobre 2017

**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° 6
Période du 23 février 2017 au 22 août 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-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®.

Ce sixième 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 février 2017 au 22 août 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, 6 nouvelles ATU et 11 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire. Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 473 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, 145 demandes d'accès au traitement ont été reçues par le laboratoire et 138 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Depuis le début de l'ATU de cohorte, 227 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement. Parmi ces 227 patients, 219 patients ont pu être inclus dans l'ATU de cohorte, dont 132 patients déjà traités *via* une ATU nominative et 87 nouveaux patients. Huit (8) patients ont été refusés en raison de leur pathologie (histiocytose, papulose lymphomatoïde ou lymphome B à grandes cellules) ne correspondant pas à l'indication de Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU de cohorte.

Au total, depuis octobre 2014, 560 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 560 patients, 11 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™/Ledaga® ce qui ramène à 549 le nombre de patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

Au 22 août 2017, 166 médecins ont inclus des patients dans le cadre de l'ATU nominative ou de l'ATU de cohorte. Ils exercent dans 71 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 560 patients inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, une fiche de demande d'accès a été reçue pour 559 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 559 patients pour lesquels des fiches de recueil de données ont été complétées. Cette population est constituée de 331 hommes (59,2%) et de 228 femmes (40,8%) âgés de 3 mois à 96 ans. L'âge moyen des patients est de 60,1 ans et l'âge médian de 62,3 ans : 1,6% des patients (soit 9 patients) ont moins de 18 ans (dont 7 sont traités pour une histiocytose), 25,2% ont entre 18 et 49 ans, 29,3% des patients ont entre 50 et 65 ans et 43,8% 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 (436/472 patients, soit 92,4% des patients de l'ATU nominative ayant une fiche de demande d'accès, et 195/219 patients, soit 89,0% des patients de l'ATU de cohorte). Le stade est supérieur à II_A chez 1,5% des patients de l'ATU nominative (7/472) et 11,0% des patients de l'ATU de cohorte (24/219). Chez 14 patients de l'ATU nominative (3,0%), le stade de MF n'a pas été précisé.

Dans l'ATU de cohorte, tous les patients présentent un LTC-MF (dont un patient a un MF associé à une papulose lymphomatoïde et un patient un MF de type lymphome T pilosité).

Dans l'ATU nominative, 3,2% des patients (15/472) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que le LTC-MF : 13 patients souffrent d'histiocytose (dont 7 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, 385 fiches de suivi (337 fiches de suivi d'ATU nominative et 48 fiches de suivi d'ATU de cohorte) ont été adressées au laboratoire et concernent 216 patients (216/560; 38,6%).

Parmi les 216 patients ayant une fiche de suivi, la réponse au traitement la plus récemment obtenue, renseignée chez 213 patients, était :

- Une réponse complète chez 12 patients (sans comptabiliser les arrêts liés à une rémission complète),
- Une réponse "quasi-complète" chez 4 patients,
- Une réponse partielle chez 150 patients,
- La stabilité de la maladie chez 40 patients,
- Une progression de la maladie pour 7 patients.

Ces données montrent que 206 patients sur les 216 patients ayant au moins une fiche de suivi, soit 95,4%, 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 549 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, 283 patients (283/549 ; 51,5%) ont arrêté le traitement, dont 47 temporairement et 236 définitivement. Pour 164 patients, l'arrêt de traitement a été signalé *via* une fiche d'arrêt de traitement et, pour 119 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 178 patients (178/283 ; 62,9%), 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,
- 59 patients (59/283 ; 20,8%) ont arrêté le traitement en raison d'une réponse complète ou partielle. Ces cas de rémission ont été enregistrés chez 39 patients atteints d'un MF de stade I_A, chez 12 patients atteints d'un MF de stade I_B, chez 4 patients pour lesquels le stade n'était pas précisé et chez 4 patients atteints d'une autre pathologie (histiocytose),
- les autres arrêts étaient effectués sur décision du patient (17/283) ou étaient dus à une "autre raison" (20/283) ou le patient était perdu de vue par le médecin (9/283).

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Pendant la période de référence (du 23 février 2017 au 22 août 2017), 53 observations initiales de pharmacovigilance comportant 135 effets indésirables, et 14 informations de suivi concernant 11 cas ont été rapportées. Sur ces 53 observations, 9 (17,0%) ont été évaluées comme graves et les 44 autres (83,0%) comme non graves.

➤ **Cas graves (9 cas)**

Les 9 cas graves comportent 28 effets indésirables dont 19 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (7 ; 36,8%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (4 ; 21,1%),
- Infections et infestations (2 ; 10,5%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (2 ; 10,5%),
- Affections hématologiques et du système lymphatique (1 ; 5,3%),
- Affections endocriniennes (1 ; 5,3%),
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (1 ; 5,3%),
- Affections du rein et des voies urinaires (1 ; 5,3%).

Parmi ces 9 cas graves, 5 ont été évalués comme reliés et 3 comme non reliés à la chlorméthine. Dans le dernier cas, les effets indésirables graves ont été considérés comme non reliés et l'effet indésirable non grave comme relié.

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 5 cas graves reliés :

- Un cas inattendu comportait 3 effets graves inattendus (gonflement au niveau du visage, surinfection et lymphadénopathie) et 1 effet grave attendu (irritation cutanée).

- Un cas comportait 2 effets cutanés graves attendus (eczéma et dermatite de contact) et 2 effets indésirables non graves inattendus (rupture de produit et arrêt de traitement).
- Trois cas attendus ont concerné des effets cutanés : érythème, dermatite bulleuse (sensibilisation de contact à aspect érythémateux et vésiculo-bulleux) et eczéma suintant.

Les 3 cas graves non reliés concernaient un cas de progression de la maladie, un cas d'infection de la prostate et de détérioration de l'état général (inattendu), ainsi qu'un cas de diabète insipide associé à une polyurie et une polydipsie (inattendu).

Le dernier cas comportait 2 effets graves non reliés (aggravation de l'état du patient (inattendue) et progression de la maladie), ainsi qu'un effet non grave relié inattendu (mauvaise utilisation du produit).

➤ **Cas non graves (44 cas)**

Les 44 cas non graves ont tous été considérés comme reliés à la chlorméthine. Cent sept (107) effets indésirables non graves ont été décrits dans les 44 cas non graves et 9 effets indésirables non graves ont été inclus dans 5 cas graves.

Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (91/116 ; 78,4%) associés aux Systèmes Classe Organe suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (48 dont 8 effets cutanés ; 41,4%),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (40 ; 34,5%),
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (2 effets cutanés ; 1,7%),
- Infections et infestations (1 effet cutané ; 0,9%).

Parmi ces 91 effets, 5 ont été considérés comme non liés à la chlorméthine (2 inattendus, 1 attendu et 2 pour lesquels le critère attendu/inattendu n'était pas applicable) et 86 ont été considérés comme liés (6 effets inattendus, 50 effets attendus et 30 effets indésirables pour lesquels 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 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.

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 20 notifications initiales, comportant 34 effets indésirables cutanés susceptibles d'être d'origine allergique, ont été enregistrées : 5 cas graves et 15 cas non graves. Parmi ces 34 effets indésirables, 28 effets indésirables (5 graves et 23 non graves) ont été considérés comme reliés par le notificateur, 1 (non grave) comme non relié et pour 5 effets indésirables (1 grave et 4 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 ou à un excipient du produit.

Parmi les 20 patients concernés, 3 ont interrompu temporairement le traitement et 17 l'ont arrêté définitivement, mais pour 2 patients, le traitement n'a pas été arrêté à cause de ces effets indésirables mais pour d'autres raisons (progression de la maladie et mauvais diagnostic).

Pour 18 patients, les effets indésirables ont été résolus et pour un patient, l'effet indésirable n'était pas résolu. Pour le dernier patient, l'évolution de l'effet indésirable n'a pas été rapportée.

Parmi ces 20 cas, 5 patients prenaient des traitements concomitants, dont 1 patient qui associait un traitement concomitant à base de dermocorticoïdes en alternance avec Valchlor™/Ledaga®. Pour un patient, le médecin a indiqué qu'il n'avait aucun traitement concomitant. Dans les 14 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, 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 et n°5. Pour rappel, la grossesse n'avait pas été poursuivie (IVG) en raison d'un contexte social et sans lien avec le traitement du conjoint par Valchlor™/Ledaga®. Durant la période couverte par ce 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®. Aucune autre information n'a été rapportée concernant la date de conception exacte ou l'issue de la grossesse.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™/Ledaga® (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU, 235 observations initiales (39 graves + 196 non graves) comportant 601 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.

