

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE

pour

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

DATE DE NAISSANCE INTERNATIONALE : 23 août 2013

PERIODE COUVERTE PAR CE RAPPORT :

**Du 23 août 2018 au 22 février 2019 (cut-off)**

DATE DE CE RAPPORT :

**15 avril 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° 9  
VALCHLOR™/LEDAGA® (méchloréthamine ou chlorméthine)**

**Période du 23 août 2018 au 22 février 2019**

## **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 sont effectifs depuis le 16 décembre 2018.

Ce neuvième rapport de synthèse 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 août 2018 au 22 février 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, 2 nouveaux patients ne répondant pas aux critères de l'ATU de cohorte ont été inclus dans l'ATU nominative et 110 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte (dont 6 patients issus de l'ATU nominative).

- En cumulé

Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 810 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™/Ledaga®. Parmi les 810 patients, 16 patients n'ont jamais débuté le traitement, soit un total de 794 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

➤ **Caractéristiques des patients**

- Sur la période considérée

Sur les 112 patients inclus sur la période considérée, 76 patients sont des hommes (67,9%) et 36 sont des femmes (32,1%) âgés de 22 à 93 ans avec un âge moyen de 62,7 ans.

Sur la période de référence, la majorité des patients (86,4%, 95 patients/110) présentent un LTC-MF dont le stade est précoce (IA, IB ou IIA).

L'ANSM a par ailleurs accordé une ATU nominative pour 1 patient présentant un lymphome anaplasique CD30+ et un autre atteint d'un lymphome B à grandes cellules.

- En cumulé

Sur les 810 patients inclus au total, on dénombre 487 hommes (60,2%) et 322 femmes (39,8%) âgés de 3 mois à 96 ans avec un âge moyen de 60,7 ans (l'âge n'est pas connu pour 1 patient).

Au total 436 patients (91,2%) des patients de l'ATU nominative et 412 patients (83,7%) des patients de l'ATU de cohorte présentent un MF de stade précoce (IA, IB ou IIA).

➤ **Données de suivi et d'arrêt**

- Sur la période considérée

Sur la période considérée, 70 fiches de suivi correspondant à 64 patients ont été reçues.

La réponse au traitement est favorable pour 90,6% des patients :

- 5 patients en réponse complète,
- 45 patients en réponse partielle
- 8 patients avec stabilité de la maladie.

Sur la période, 26 patients ont arrêté le traitement, dont 3 temporairement et 23 définitivement. Les raisons d'arrêt sont liées à la tolérance pour 12 patients (50,0%), une réponse complète ou partielle pour 7 patients (29,2%) 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 93,3% des patients (278 patients sur les 298 patient)

La durée médiane de suivi, calculée pour 723 patients, est de 6,3 mois avec une moyenne à 11,7 mois. Depuis le début de l'ATU, 366 patients (46,1%) ont arrêté le traitement dont 63 temporairement et 303 définitivement.

Les raisons principales ayant conduit à l'arrêt du traitement étant la survenue d'effet(s) indésirable(s) pour 39,6% des patients et une réponse complète ou partielle pour 22,5% des patients.

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

- Sur la période considérée

Pendant la période de référence, 22 observations initiales de pharmacovigilance reliées au traitement comprenant 41 effets indésirables, et 2 informations de suivi ont été rapportées.

Sur ces 22 observations, 6 (27,3%) comportaient un critère de gravité et 16 (72,7%) ont été considérés comme non graves.

- En cumulé

Depuis le début de l'ATU, 314 cas initiaux de pharmacovigilance comprenant 688 effets indésirables liés au Valchlor™/Ledaga® et 72 événements indésirables non reliés ont été rapportés chez 308 patients.

Sur les 290 cas reliés, 42 (14,5%) comportaient un critère de gravité (dont deux ont conduit au décès du patient) et 248 (85,5%) ont été considérés comme non graves.

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

##### **➤ Cas graves reliés**

Les 6 cas graves comportent 15 effets indésirables dont 10 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (8 ; 53,3%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (6 ; 40,0%),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (1 ; 6,7%)

Parmi les 6 cas :

- Trois cas comportaient des effets indésirables graves dont le critère attendu/inattendu est non applicable (Progression de la maladie et Mycosis fongoïde stade IV ; Progression de la maladie et lymphome T ; Progression du néoplasme malin et Mycosis fongoïde)
- Un cas comportait un effet indésirable grave (Mycosis fongoïde réfractaire) et un effet indésirable non grave (inefficacité) dont le critère attendu/inattendu est non applicable pour chacun des effets.
- Un cas comportait 1 effet indésirable grave (Mycosis fongoïde récurrent) et 1 effet indésirable non grave (réponse partielle au traitement) dont le critère attendu/inattendu est non applicable, et 1 effet indésirable non grave inattendu (sensation de brûlure cutanée).
- Un cas comportait 2 effets indésirables graves (Mycosis fongoïde et progression du néoplasme malin) et 1 effet indésirable non grave (échec du traitement) ayant un critère attendu/inattendu non applicable, et 1 effet indésirable non grave inattendu (nodule au site d'application)

##### **➤ Cas non graves reliés**

Sur la période de référence, 16 cas non graves considérés comme reliés à la chlorméthine ont été rapportés. Vingt-six (26) effets indésirables non graves ont été décrits dans les 16 cas non graves et 5 effets indésirables non graves ont été inclus dans 3 des 6 cas graves mentionnés ci-dessus.

Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (24/26 ; 92,3%) associés aux Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (7),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (17 dont 6 effets cutanés),

Parmi ces 24 effets considérés comme liés à la chlorméthine, 15 ont été considérés comme attendus, un effet a été considéré comme inattendu (hyperhidrose) et 8 effets pour lesquels le critère attendu/inattendu était non applicable.

➤ **Effets indésirables d'intérêt particulier**

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période, 6 notifications initiales (correspondant à 6 patients), comprenant 12 effets indésirables cutanés (non graves) susceptibles d'être d'origine allergique, ont été enregistrées. Parmi ces 12 effets indésirables, tous étaient attendus, 10 ont été considérés comme reliés au traitement et pour 2 effets indésirables, le lien de causalité n'a pas été précisé par le rapporteur et a été considéré comme relié par le laboratoire.

Les 6 patients concernés ont arrêté définitivement le traitement.

Pour 5 patients, les effets indésirables ont été résolus après l'arrêt du traitement et pour 1 patient, l'évolution des effets indésirables n'a pas été rapportée.

**Conclusion**

Aucune nouvelle information de sécurité ou d'efficacité n'a été mise en évidence par rapport à la période précédente.

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.