

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 février 2018 au 22 août 2018 (cut-off)**

DATE DE CE RAPPORT :

**25 octobre 2018**

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

Actelion Pharmaceuticals France  
1 rue Camille Desmoulins  
92787 Issy les Moulineaux  
Tél : + 33 (0)1 55 00 26 66  
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  
RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N° 8  
VALCHLOR™/LEDAGA® (méchloréthamine ou chlorméthine)**

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

**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 IA, IB et IIA 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 huitième 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 février 2018 au 22 août 2018.

**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, dans le cadre de l'ATU nominative, 2 nouvelles ATU et 2 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, 83 demandes d'accès au traitement ont été reçues par le laboratoire et 78 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte dont 11 patients déjà traités *via* une ATU nominative et 67 nouveaux patients. Soixante-neuf (69) nouveaux patients ont donc été inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte sur la période de référence.

Cinq (5) demandes d'accès au traitement ont été refusées de l'ATU de cohorte en raison de la pathologie des patients ne correspondant pas à l'indication de Valchlor™/Ledaga® mentionnée dans le PUT de l'ATU de cohorte, parmi ces refus, 2 patients ont bénéficié d'une ATU nominative par la suite.

- *En cumulé*

Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 476 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™/Ledaga®.

Depuis le début de l'ATU de cohorte, 398 demandes d'accès au traitement ont été reçues. Parmi ces 398 demandes, 382 patients ont pu être inclus dans l'ATU de cohorte, dont 154 patients déjà traités *via* une ATU nominative et 228 nouveaux patients. Seize (16) demandes d'accès au traitement ont été refusées de l'ATU de cohorte en raison de la pathologie des patients ne correspondant pas à l'indication de Valchlor™/Ledaga® mentionnée dans le PUT de l'ATU de cohorte. 3 fiches de demandes d'accès ont été reçues pour un même patient

Au total, depuis octobre 2014, 704 patients ont pu être inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte. Parmi ces 704 patients, 15 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™/Ledaga® ce qui ramène à 689 le nombre de patients exposés à Valchlor™/Ledaga® depuis le début de l'ATU.

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

• Données démographiques

- *Sur la période considérée*

Sur les 80 patients inclus sur la période considérée dans l'ATU nominative (2 patients) et dans l'ATU de cohorte (78 patients), 46 patients sont des hommes (57,5%) et 34 sont des femmes (42,5%). Les patients sont âgés de 20 à 91 ans avec un âge moyen de 63,0 ans.

- *En cumulé*

Sur les 704 patients inclus dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, une fiche de demande d'accès a été reçue pour 703 patients : 415 hommes (59,0%) et 288 femmes (41,0%) âgés de 3 mois à 96 ans. L'âge moyen des patients est de 60,4 ans.

• Données cliniques

- *Sur la période considérée*

Les 2 patients inclus dans l'ATU nominative sur la période considérée ont reçu de la chlorméthine pour une autre indication que le LTC-MF : 1 patient présente un lymphome anaplasique CD30+ et l'autre patient est atteint de papulose lymphomatoïde.

Les 78 patients de l'ATU de cohorte inclus sur la période considérée présentent un LTC-MF. La majorité des patients est atteinte d'un MF de stade I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> ou II<sub>A</sub> (56/78 patients, soit 71,8%).

- *En cumulé*

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<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> ou II<sub>A</sub> (436/476 patients, soit 91,6% des patients de l'ATU nominative, et 317/382 patients, soit 83,0% des patients de l'ATU de cohorte), le reste des patients souffrant d'un MF de stade supérieur ou d'une autre pathologie (pour la patients de l'ATU nominatives uniquement).

Dans l'ATU nominative, 3,8% des patients (18/476) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que le LTC-MF : 14 patients souffrent d'histiocytose langerhansienne (dont 8 enfants), 2 patients présentent un lymphome anaplasique CD30+ et 2 patients sont atteints de papulose lymphomatoïde.

➤ **Données de suivi**

• Fiches de suivi de traitement

- *Sur la période considérée*

Sur la période considérée, 48 fiches de suivi d'ATU de cohorte ont été adressées au laboratoire. Parmi les 40 patients ayant une fiche de suivi, la réponse au traitement la plus récemment obtenue, renseignée chez 37 patients, était :

- Une réponse complète chez 1 patient (sans comptabiliser les arrêts liés à une rémission complète),
- Une réponse partielle chez 23 patients,
- La stabilité de la maladie chez 12 patients,
- Une progression de la maladie pour 1 patient.

Ces données montrent que 36 patients sur les 40 patients ayant au moins une fiche de suivi, soit 90,0%, 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 60,0%.

- *En cumulé*

Depuis le début de l'ATU, 517 fiches de suivi ont été adressées au laboratoire. Parmi les 264 patients ayant une fiche de suivi, la réponse au traitement la plus récemment obtenue, renseignée chez 259 patients, était :

- Une réponse complète chez 15 patients (sans comptabiliser les arrêts liés à une rémission complète),
- Une réponse "quasi-complète" chez 4 patients,
- Une réponse partielle chez 169 patients,
- La stabilité de la maladie chez 59 patients,
- Une progression de la maladie pour 12 patients.

Ces données montrent que 247 patients sur les 264 patients ayant au moins une fiche de suivi, soit 93,6%, ont eu une réponse favorable au traitement (réponse complète, "quasi-complète", réponse partielle ou stabilisation de la maladie).

Si on ne considère pas la stabilité de la maladie comme une réponse positive, le pourcentage de réponses favorables est de 71,2%.

- Durée médiane de suivi

La durée médiane de suivi est calculée depuis la date de demande d'accès jusqu'à la date d'arrêt définitif ou la date de cut-off du rapport (22 août 2018) pour les patients toujours considérés en cours de traitement. La durée médiane de suivi a pu être calculée pour 624 patients parmi les 689 patients inclus et exposés dans l'ATU nominative et de cohorte. Cette durée médiane est de 9,0 mois de suivi avec une moyenne de suivi à 13,4 mois.

- Données d'arrêt de traitement

- *Sur la période considérée*

Sur la période considérée, 14 patients ont arrêté le traitement, dont 3 temporairement et 11 définitivement.

Les raisons d'arrêt sont détaillées ci-dessous (seul l'arrêt de traitement le plus récent a été pris en compte pour l'analyse) :

- Pour 8 patients (8/14 ; 57,1%), l'arrêt de traitement était associé à une observation de pharmacovigilance,
- 2 patients (2/14; 14,3%) ont arrêté le traitement en raison d'une réponse complète.
- les autres arrêts étaient effectués sur décision du patient (3/14) ou étaient dus à une autre raison : « Rupture de traitement » (1/14).

- *En cumulé*

Depuis le début de l'ATU, parmi les 689 patients exposés à Valchlor™/Ledaga® dans l'ATU nominative ou dans l'ATU de cohorte, 339 patients (339/689 ; 49,2%) ont arrêté le traitement, dont 63 temporairement et 276 définitivement.

Les raisons d'arrêt sont détaillées ci-dessous) :

- Pour 205 patients (205/339 ; 60,5%), l'arrêt de traitement était associé à une observation de pharmacovigilance,
- Soixante-dix-sept (77) patients (77/339 ; 22,7%) ont arrêté le traitement en raison d'une réponse complète ou partielle.
- Les autres arrêts étaient effectués sur décision du patient (21/339) ou étaient dus à une "autre raison" (21/339) ou le patient était perdu de vue par le médecin (15/339).

## II.2 Données de pharmacovigilance

### - Sur la période considérée

Pendant la période de référence (du 23 février 2018 au 22 août 2018), 14 observations initiales de pharmacovigilance (reliées au traitement) comportant 28 effets indésirables, et 6 informations de suivi concernant 6 cas ont été rapportées. Sur ces 14 observations, 2 (14,3%) ont été évaluées comme graves (dont une ayant conduit au décès du patient) et les 12 autres (85,7%) comme non graves.

Parmi les 28 effets indésirables considérés comme reliés au traitement Valchlor™/Ledaga® :

- 20 effets ont conduit à un arrêt définitif du traitement (71,4%),
- 2 effets indésirables n'ont pas conduit à une modification de traitement (7,2%),
- L'action prise concernant le traitement était inconnue pour 6 effets indésirables (21,4%).

### - En cumulé

Depuis le début de l'ATU, un total de 293 cas initiaux de pharmacovigilance (comprenant 663 effets indésirables liés au Valchlor™/Ledaga® et 65 événements indésirables non reliés) a été rapporté chez 291 patients. Sur les 272 cas reliés, 35 (12,87%) comportaient un critère de gravité (dont un a conduit au décès du patient) et 237 (87,13%) ont été considérés comme non graves.

Parmi les 663 effets indésirables considérés comme reliés au traitement Valchlor™/Ledaga® :

- 498 effets ont conduit à un arrêt définitif du traitement (75,1%),
- 38 effets ont conduit à un arrêt temporaire de traitement (5,7%),
- 38 effets ont conduit à une diminution de la dose de traitement (5,7%),
- 29 effets indésirables n'ont pas conduit à des modifications de traitement (4,4%),
- 1 effet a conduit à une augmentation de la dose de traitement (0,2%).

L'évolution était non applicable et inconnue pour respectivement 39 (5,9%) et 20 effets indésirables (3,0%).

	Période	Cumulatif
	(23 février 2018 au 22 août 2018)	(03 octobre 2014 au 22 août 2018)
Nombre total de cas reliés :	14	272
Cas graves reliés	2 (14,3%)	35 (12,9%)
Cas non-graves reliés	12 (85,7)	237 (87,1%)
Cas d'issue fatale relié	1 (7,1%)	1 (0,37%)
Nombre total d'EI reliés :	28	663
EI graves reliés	3 (10,7%)	83 (12,5%)
EI non graves reliés	25 (89,3%)	580 (87,5%)
Nombre de patients ayant au moins présenté un EI	14	271
Nombre d'effets indésirables reliés ayant conduit à une modification du traitement :	20 (71,4%)	575 (86,73)
Modification	0	39
Interruption temporaire	0	38
Arrêt définitif	20	498
Inconnu/Non reporté/NA	6	59

## Données spécifiques sur la période considérée :

### ➤ Cas graves reliés (2 cas)

Les 2 cas graves comportent 5 effets indésirables dont 3 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (2 ; 40,0%),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (1 ; 20,0%),
- Infections et infestations (1 ; 20,0%),
- Affections endocriniennes (1 ; 20,0%),

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 2 cas graves reliés :

- Un cas comportait un effet indésirable grave inattendu (œdème périphérique) et un effet indésirable grave attendu (éruption d'origine médicamenteuse).
- Un cas comportait un effet indésirable grave inattendu (choc septique) ayant conduit au décès du patient et deux effets indésirables non graves, l'un inattendu (trouble thyroïdien) et pour le second (réponse thérapeutique incomplète), le caractère attendu/inattendu est non applicable. A noter que le notificateur ne s'est pas prononcé sur le lien de causalité de l'effet indésirable grave ayant conduit au décès du patient et que le laboratoire l'a considéré comme lié à la chlorméthine par mesure conservatoire.

### ➤ Cas non graves reliés

Sur la période de référence de ce rapport, 12 cas non graves considérés comme reliés à la chlorméthine ont été rapportés. Vingt-trois (23) effets indésirables non graves ont été décrits dans les 12 cas non graves et 2 effets indésirables non graves ont été inclus dans un des deux cas grave mentionné ci-dessus.

Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés et des troubles généraux (17/25 ; 68,0%) associés aux Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (7),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (10 dont 2 effets cutanés),

Parmi ces 17 effets considérés comme liés à la chlorméthine, 11 ont été considérés comme attendus, 0 comme inattendu et pour 6 effets indésirables, 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, tous étaient attendus. Trois (3) effets indésirables (non graves) ont été considérés comme reliés par le notificateur et pour 4 effets indésirables (1 grave et 3 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, tous ont arrêté définitivement le traitement.

Pour 4 patients, les effets indésirables ont été résolus et, pour 2 patients, les effets indésirables se sont améliorés suite à l'arrêt de traitement.

Autres effets indésirables d'intérêt particulier :

Au cours de la période, il n'a été observé et rapporté aucun cas d'exposition au Valchlor™/Ledaga® pendant la grossesse ou lors d'une exposition *via* le sperme chez la partenaire d'un patient traité.

De même, il n'a été observé ni télangiectasies, ni troubles de la vision, ni exposition d'un tiers.

**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.