



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 septembre 2017

Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 13 septembre 2017.*

chlorméthine

LEDAGA 160 microgrammes/g, gel pour application cutanée

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 896 0 6)

Laboratoire ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE

Code ATC	L01AA05 (Agent alkylant de la famille des moutardes à l'azote)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LEDAGA est indiqué dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes. »

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de non infériorité de LEDAGA versus une autre préparation à base de chlorméthine, - sans avantage établi en termes de tolérance ou de qualité de vie, la Commission considère que LEDAGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence, CARYOLYSINE.
ISP	LEDAGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LEDAGA est un traitement topique de 1^{ère} ligne des stades précoces (IA, IB et IIA) des lymphomes T de type mycosis fongoïde. L'objectif de ce traitement, parfois associé aux dermocorticoïdes, est de réduire les lésions et les symptômes, avec une rémission complète ou partielle et, selon avis d'expert, d'éviter ou de ralentir une progression vers un stade plus avancé. Dans les stades plus avancés, faute de données, sa place n'est pas clairement établie. Selon avis d'experts, LEDAGA pourrait être utilisé comme traitement local des plaques en association avec les traitements systémiques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	03/03/2017 (procédure centralisée) Médicament hybride de CARYOLYSINE. ATU nominative (VALCHLOR) depuis le 18/09/2014 devenue ATU de cohorte (sous le nom de LEDAGA) depuis le 07/02/2017. PGR (cf. 8.3.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments orphelin (22/05/2012) Médicament réservé aux spécialistes en hématologie, oncologie, médecins compétents en maladie du sang ou en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant la durée du traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AA Analogues des moutardes à l'azote L01AA05 chlorméthine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de LEDAGA (chlorméthine), médicament hybride de la spécialité de référence CARYOLYSINE¹.

CARYOLYSINE (chlorméthine en solution à diluer avec solvant) est autorisée en Europe depuis 1946. Dans son dernier avis de réévaluation de cette spécialité le 25 mai 2011, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge du mycosis fongoïde débutant.

Bien que la spécialité CARYOLYSINE dispose toujours d'une autorisation de commercialisation valide, elle n'est plus disponible sur le marché français depuis 2006 en raison de ruptures de stock. Pour pallier ces difficultés d'approvisionnement plusieurs dispositifs ont été mis en place :

- un protocole temporaire d'utilisation (PTT) pour la spécialité BICNU (carmustine) entre 2009 et 2016,
- l'import de la spécialité MUSTARGEN (chlorméthine injectable) depuis septembre 2013 des Etats-Unis (autorisé par l'ANSM à titre exceptionnel et transitoire),
- Une ATU nominative de la spécialité VALCHLOR (nom commercial de LEDAGA aux Etats-Unis) a débuté en France en octobre 2014 pour le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde des stades IA, IB et IIA chez des patients ayant déjà reçus un traitement à visée cutanée. En février 2017, une ATU de cohorte pour la chlorméthine a été mise en place sous la dénomination LEDAGA, notamment en raison des ruptures de stock des spécialités BICNU et MUSTARGEN et des contraintes de reconstitution et/ou préparations magistrales de celles-ci.

¹ EPAR LEDAGA Procedure N° EMEA/H/C/002826/0000 du 15 décembre 2016

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LEDAGA est indiqué dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes. »

04 POSOLOGIE

« Une fine couche de LEDAGA doit être appliquée une fois par jour sur les zones cutanées atteintes.

Le traitement par LEDAGA devra être arrêté en cas d'apparition d'ulcérations cutanées ou de vésicules, quelle que soit leur intensité, ou de dermatite modérément sévère à sévère (par exemple rougeur cutanée marquée avec oedème). Après amélioration, le traitement par LEDAGA pourra être réintroduit à une fréquence d'application réduite à une fois tous les 3 jours. Si la réintroduction du traitement est bien tolérée pendant au moins une semaine, la fréquence pourra être augmentée à une application tous les deux jours pendant au moins une semaine puis, à une application par jour, si à nouveau bien tolérée.

[...] »

05 BESOIN MEDICAL

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont un groupe de lymphomes non-Hodgkinien, caractérisé par des proliférations cancéreuses malignes à point de départ cutané. Le mycosis fongoïde (MF) représente un peu plus de la moitié des LCP².

L'âge moyen de survenue de cette maladie se situe autour de 57 ans et concerne 2 fois plus d'hommes que de femmes. L'incidence annuelle du mycosis fongoïde est estimée à 0,5/100 000, soit environ 260 nouveaux patients par an en France³. Les stades précoces IA, IB, IIA représentent environ 70% de la maladie soit environ 180 nouveaux patients par an.

Le MF se caractérise par la présence de taches, plaques et tumeurs lentement progressives, pouvant évoluer sur plusieurs dizaines d'années³. Selon la classification TNMB des lymphomes, le stade IA correspond à une atteinte de moins de 10% de la surface cutanée sans atteinte ganglionnaire (T1 N0), le stade IB à une atteinte de plus de 10% de la surface cutanée sans atteinte ganglionnaire (T2 N0) et le stade IIA à une atteinte cutanée inférieure ou supérieure à 10% mais avec atteinte ganglionnaire (T1-2 N1)⁴. Plusieurs études ont démontré que les patients ayant reçu un traitement local adapté dans les stades précoces ont une médiane de survie proche de celle de la population générale. Toutefois, environ 10% des patients progresseront vers une maladie plus avancée, atteignant pour le dernier stade IVB un score TNMB de T4 N3 M1 B2 avec menace du pronostic vital⁵.

Au stade précoce de la maladie (IA, IB, IIA), la stratégie thérapeutique de 1^{ère} ligne repose sur des traitements locaux : corticoïdes locaux ou chimiothérapies locales telles que la chlorméthine et la

² Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European Organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer 2017 ; 77 : 57-74

³ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juillet 2017 - Numéro 2 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf page 15

⁴ Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713–22.

⁵ Kim EJ, Hess S, Richardson SK et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest 2005;115:798-812

carmustine. La radiothérapie superficielle, les photothérapies UVB ou PUVA peuvent également être utilisées en prenant en compte leur toxicité au long-terme.

En seconde ligne l'association PUVA seule ou associée aux rétinoïdes (acitretine) per os ou à l' α -interféron, le méthotrexate à faible dose et le rayonnement à faisceau d'électron (TSEB) peuvent être préconisés².

Aux stades avancés (IIB à IVB) un traitement systémique est nécessaire, comprenant généralement en première intention le bexarotène, l' α -interféron et méthotrexate à faible dose. En cas d'échec, d'autres monochimiothérapies (telles que doxorubicine liposomale, gemcitabine, chlorambucil $\pm$ prednisone) et la photophérèse peuvent être proposées. La polychimiothérapie (protocole CHOP notamment), envisagée dans les formes très évolutives et en cas de lésions disséminées, ne prolonge pas la survie et reste donc un traitement de dernier recours en raison de sa toxicité ; la rémission obtenue est le plus souvent partielle et transitoire.

A noter que les traitements topiques des stades précoces peuvent également être utilisés dans les stades avancés, en association avec les traitements systémiques.

Compte-tenu du fait que, dans la plupart des cas, les patients sont diagnostiqués et pris en charge aux stades précoces et que la maladie est peu évolutive et n'engage pas le pronostic vital, le besoin médical dans le mycosis fongoïde est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui / non
CARYOLYSINE (chlorméthine) <i>Genopharm</i>	Oui	Traitement du lymphome cutané épidermotrope (mycosis fongoïde)	25/05/2011 (réévaluation de l'ASMR)	Important	ASMR V dans la prise en charge du mycosis fongoïde aux stades débutants	Arrêt de commercialisation
BICNU (carmustine) CSP <i>Centre Spécialité Pharmaceutiques</i>	Non	PTT (Situation temporairement acceptable) de 2009 à 2016 : Application cutanée dans le traitement du lymphome cutané T épidermotrope ⁶	NA	NA	NA	Fin du PTT en 2016
MUSTARGEN (chlorhydrate de méchloréthamine, chlorméthine) Importation des Etats-Unis pour l'Europe par <i>Orphan Europe</i>	Oui	Traitement du lymphome cutané T épidermotrope	NA	NA	NA	Importation limitée

*classe pharmaco-thérapeutique

Les corticostéroïdes par voie topique aux stades précoces ou systémique aux stades plus avancés sont également des traitements comparateurs recommandés, indiqués et pris en charge dans le traitement symptomatique du prurit du mycosis fongoïde².

Pour les stades avancés, d'autres traitements peuvent être considérés dans la prise en charge du mycosis fongoïde tels que les interférons alpha, les rétinoïdes, le méthotrexate et les chimiothérapies. Ces traitements ne sont pas à la même place dans la stratégie thérapeutique, et ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

⁶ <https://www.sante-ra.fr/doc/omedit/PTT-Carmustine.pdf> et https://www.vidal.fr/actualites/19054/bicnu_carmustine_remise_a_disposition_normale/

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les stades les plus précoces, la photothérapie par UVB et la radiothérapie superficielle locale peuvent être utilisées. Le rayonnement émis par la PUVA, psoralène associée aux UVA, pénètre d'avantage dans le derme et peut être utilisé chez les patients présentant des plaques plus épaisses.

Toutefois, le risque cancérigène au long-terme de la PUVAthérapie, bien établi, est à prendre en considération dans le choix du traitement.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LEDAGA sont CARYOLYSINE, MUSTARGEN (chlorméthine), BICNU (carmustine), les corticostéroïdes, UVB, PUVA et la radiothérapie superficielle locale.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	Demande en cours	
Etats-Unis	Oui (Novembre 2013) Taux de remboursement variable selon les assurances	Régime d'assurance privée. Traitement local des stades IA et IB des Lymphomes T cutanées de type mycosis fongoïde chez des patients ayant reçu au préalable d'autres traitements cutanés.
Israël	Oui (Avril 2016), prise en charge à 100%.	Traitement topique des stades IA et IB des Lymphomes T cutanées de type mycosis fongoïde chez des patients ayant reçu au préalable d'autres traitements cutanés.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire pour appuyer sa demande sont :

- L'étude 201 de phase II, randomisée, avec l'investigateur en aveugle, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du gel de chlorméthine 160 microgrammes/g versus la chlorméthine 160 microgrammes/g en formulation topique, préparée dans une base de paraffine chez des patients ayant un mycosis fongoïde aux stades précoces IA, IB et IIA⁷.
- Les données de l'ATU nominative avec la spécialité VALCHLOR et de l'ATU de cohorte avec la spécialité LEDAGA qui seront détaillées dans les données d'utilisation en 08.4.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé les résultats de tolérance de la phase d'extension de l'étude 201 (étude 202). Cette phase d'extension ayant étudié une dose non validée par l'AMM (320 microgrammes/g) ces données ne seront pas présentées.

Etant donné que LEDAGA est un médicament hybride de CARYOLYSINE, en l'absence d'exposition systémique lors de l'application cutanée, aucune étude de bioéquivalence versus CARYOLYSINE n'a été requise pour l'obtention de l'AMM.

Dans les études 201 et 202, l'abréviation PG sera utilisée dans l'avis pour désigner la spécialité LEDAGA sous forme de gel. L'abréviation AP sera utilisée pour désigner la chlorméthine en formulation topique préparée dans une base de paraffine de marque Aquaphor.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 201 et étude d'extension 202

8.1.1.1 Méthodologie

Etude 201 ⁽⁷⁾ et étude d'extension 202 ⁽⁸⁾	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité de LEDAGA, gel de chlorméthine (PG) versus la chlorméthine en formulation topique, préparée dans une base de paraffine de marque Aquaphor (AP).
Méthode	Etude de phase II, de non-infériorité, randomisée, simple aveugle (investigateur).
Population étudiée	Patients ayant un mycosis fongoïde aux stades IA, IB et IIA
Principaux critères d'inclusion	- Diagnostic de mycosis fongoïde de grade I à IIA confirmé par une biopsie cutanée. - Les résultats de diagnostic de mycosis fongoïde à partir de la biopsie doivent être concordants entre au moins 2 centres différents en utilisant la même méthode d'évaluation. - Les patients doivent avoir été traités auparavant par au moins un traitement cutané de mycosis fongoïde tel que PUVA, UVB, corticostéroïdes.
Principaux critères de non inclusion	- Diagnostic récent de mycosis fongoïde sans antécédents de traitement - Application topique de moutarde à l'azote ou carmustine (BICNU) dans les 2 dernières années. - Utilisation de traitements cutanés ou systémiques pour le mycosis fongoïde, incluant les corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude. - Diagnostic de mycosis fongoïde de grade IIB à IV. - Patients ayant déjà présenté un score T>2 ou N>1. - Traitement par radiothérapie dans l'année précédant l'entrée dans l'étude. - Maladies ou infections graves concomitantes présentant un risque potentiel en termes de sécurité ou provoquant des limites d'observance du traitement
Groupes de traitement	Randomisation 1 :1 groupe PG : 130 patients dans le groupe traité par PG 160 microgrammes/g groupe AP : 130 patients dans le groupe traité par AP 160 microgrammes/g
Déroulement de l'étude	Après randomisation, les patients devaient appliquer une fine couche de médicament quotidiennement sur chaque lésion ou le corps entier selon le grade de mycosis fongoïde durant toute la durée de l'étude (12 mois). La fréquence d'application pouvait être ajustée en fonction de la tolérance. Des visites ont été programmées tous les mois pendant 6 mois puis tous les 2 mois les 6 derniers mois. Les patients n'ayant pas obtenu une réponse complète (score CAILS>0) à la fin de l'étude 201 ont été inclus dans l'étude 202, une étude d'extension pendant 12 mois supplémentaires pour évaluer la survenue de cancer de la peau. Les patients étaient traités à un dosage double de 320 microgrammes/g non validé par l'AMM.
Traitements associés	Aucun autre traitement n'a été autorisé dans le traitement des lésions du mycosis fongoïde. Les corticoïdes topiques (jusqu'à 1%) ont été autorisés sur les lésions non liées au mycosis fongoïde, ou sur les zones où les moutardes à l'azote ne peuvent pas être appliquées (par exemple : les paupières).
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs (réponse complète et partielle) évalué à partir du score de CAILS modifié (CAILS m). Le CAILS (Composite Assessment of Index Lesion Severity) est un score composite (échelle de 0 à 205) spécifique du mycosis fongoïde comprenant une évaluation de la desquamation (0-8), de la présence d'érythème (0-8), de l'épaisseur des plaques cutanées (0-8) et du niveau de pigmentation (0-8) ainsi que de l'étendue de la lésion (0-18) sur 5 lésions identifiées, comme défini par Olsen et al ⁹ . Dans cette étude, le score d'épaisseur des plaques cutanées a été modifié sur

⁷ rapport d'étude 2005NMMF-201-US

⁸ rapport d'étude 2007NMMF-202-US

⁹ Olsen EA, Whittaker S, Kim YH et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous

	une échelle de 0-3 et le niveau de pigmentation a été exclu. De plus, la proportion de surface corporelle atteinte a été évaluée par un score de 0 à 9 comme suggéré dans l'étude de Duvic et al¹⁰. Le patient était considéré répondeur lorsque le CAILS était amélioré de plus de 50% par rapport à l'inclusion pour au moins 2 mesures consécutives sur les 4 dernières semaines d'observation.
Parmi les critères de jugement secondaire	• Pourcentage de répondeur SWAT (Severity Weighted Assessment Tool). Le score SWAT a été établi pour pondérer la gravité du mycosis fongoïde basée sur l'étendue de surface atteinte de taches, plaques et tumeurs ou ulcérations¹¹. Les patients étaient considérés répondeurs lorsque le SWAT était amélioré de plus de 50% par rapport à la mesure initiale pour au moins 2 mesures consécutives sur les 4 dernières semaines d'observation. • Pourcentage d'atteinte de la surface corporelle par les lésions cutanées, élément constitutif du score SWAT. Le patient était considéré répondeur lorsque l'atteinte de la surface corporelle par les lésions cutanées était améliorée de plus de 50% par rapport à l'inclusion pour au moins 2 mesures consécutives sur les 4 dernières semaines d'observation. • Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été déterminé de manière à tester l'hypothèse d'un taux de réponse dans le groupe contrôle (AP) de 70% pour les patients ayant reçu au moins 6 mois de traitement (population « efficacité évaluable », EE apparentée à la population per protocole). Le taux de sorties prématurées d'étude attendues avant 6 mois était d'environ 25% dû à des dermatites, maladies concomitantes, la progression de la maladie ou pour des raisons administratives. Pour démontrer la non-infériorité avec une puissance de 80%, il a été calculé que 180 patients devaient être inclus dans la population EE et 250 dans la population ITT.
Analyse statistique	Aucune étude intermédiaire n'a été planifiée ou réalisée. <i>Critère de jugement principal :</i> Le calcul de non-infériorité a été basé sur le ratio des pourcentages de répondeurs CAILS modifié (critère de jugement principal) des deux groupes de traitement. Ainsi, pour que le PG soit considéré comme non inférieur au AP, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de ce critère de jugement principal devait être supérieure à 0,75. Tous les tests statistiques sur le critère principal de jugement ont été réalisés en bilatéral avec un seuil de significativité de 0,05. <i>Critère de jugement secondaire :</i> Le délai avant survenue d'événement a été estimé à partir de la méthodologie de Kaplan-Meier et les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test log-rank. Plusieurs amendements ont été apportés au protocole dont l'annulation des biopsies à mi-étude et en fin d'étude. La FDA a donc requis que le critère « réponse complète » soit retiré du protocole.

Une violation majeure au protocole a été rapportée chez 18 patients pour lesquels l'attribution du traitement a été faite par le pharmacien d'un centre selon le grade de mycosis fongoïde et non pas selon l'attribution prévue par la randomisation. La population incluant ces 18 patients est nommée population ITT globale, et la population les excluant est la population ITT. Dans l'analyse de la population évaluable sur l'efficacité (EE) apparentée Per Protocol ces 18 patients ont été exclus.

8.1.1.2 Résultats

Au total, 260 patients ont été inclus. Dans chaque groupe de 130 patients, 77 hommes (59,2%) et 53 femmes (40,8%) ont été inclus. La majorité des patients avaient entre 18 et 64 ans, 71,5% (93/130) dans le groupe PG et 66,2% (86/130) dans le groupe AP.

Dans la population ITT, 58,5% des patients du groupe PG avaient un grade IA, contre 50% dans le groupe contrôle, sans que la différence ne soit significative.

Les scores CAILS moyens à l'inclusion étaient de $37,3 \pm 17,54$ dans le groupe PG et $37,4 \pm 17,56$ dans le groupe AP. Les scores SWAT moyens à l'inclusion étaient de $14,4 \pm 15,87$ dans le groupe PG et $19,2 \pm 20,58$ dans le groupe AP.

Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2011; 29: 2598–607.

¹⁰ Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001; 137: 581–93.

¹¹ Stevens SR, Ke MS, Parry E J et al. Quantifying skin disease burden in Mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas The Severity-weighted assessment tool. Arch Dermatol. 2002;138 :42-48

La population ITT globale comprenait 130 patients par groupe, et la population ITT comprenait 119 patients dans le groupe PG et 123 patients dans le groupe AP.

La population EE, (apparentée à la population *per protocole*) ayant reçu au moins 6 mois de traitement et sans violation majeure au protocole, comptait 185 patients dont 90 patients dans le groupe PG et 95 dans le groupe AP.

Les résultats dans la population EE sont présentés dans l'avis. L'ensemble des résultats dans les populations EE, ITT et ITT globale sont présentés en Annexe 1.

► Critère de jugement principal

La non infériorité du PG par rapport au AP a été démontrée dans la population EE sur le score CAILS modifié : le pourcentage de réponse globale a été de 76,7% (69/90) dans le groupe PG et de 58,9% (56/95) dans le groupe AP, soit un ratio PG/AP de 1,301 (IC_{95%} [1,065 ; 1,609]).

Dans la population ITT le pourcentage de réponse globale au CAILSm a été de 59,7% (71/119) dans le groupe PG et 48% (59/123) dans le groupe AP soit un ratio PG/AP de 1,244 (IC_{95%} [0,983 ; 1,582]). Dans la population en ITT globale, le taux de réponse était similaire.

Une analyse stratifiée chez les patients de grade IA ou IB/IIA n'a montré aucune différence significative.

► Critères de jugement secondaire

- *Pourcentage de répondeur SWAT*

Le tableau ci-dessous résume les résultats de réponse SWAT dans la population EE.

Réponse SWAT : EE	Groupe PG (N=90)	Groupe contrôle AP (N=95)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	57 (63,3)	53 (55,8)	1,135
Non répondeurs, n (%)	33 (36,7)	42 (44,2)	IC95% [0,893-1,448]

Dans la population en ITT le pourcentage de réponse global au SWAT a été de 49,6% (59/119) dans le groupe PG et de 46,3% (57/123) dans le groupe AP soit un ratio PG/AP de 1,070 (IC_{95%} [0,882 ; 1,394]). Dans la population en ITT globale, le pourcentage de réponse était similaire.

- *Pourcentage d'atteinte de la surface corporelle par les lésions cutanées*

Les résultats de réponse BSA dans la population EE sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Réponse BSA : EE	Groupe PG (N=90)	Groupe contrôle AP (N=95)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	54 (60,0)	50 (52,6)	1,140 ; IC95% [0,883-1,478].
Non répondeurs, n (%)	36 (40,0)	45 (47,4)	

Dans la population en ITT les résultats pour ce critère ont été de 47,1% (56/119) dans le groupe PG et de 43,1% (53/123) dans le groupe AP soit un ratio PG/AP de 1,092 (IC_{95%} [0,826 ; 1,446]). Dans la population en ITT globale, le taux de réponse était similaire.

08.2 Qualité de vie

Aucune donnée n'a été fournie sur la qualité de vie des patients traités par LEDAGA.

08.3 Tolérance

8.3.1 Etude 201

L'analyse des données de tolérance et de sécurité a été effectuée sur les 255 patients ayant reçu au moins une application cutanée de chlorméthine 160 microgrammes/g soit :

- 128 patients du groupe PG;
- 127 patients du groupe contrôle AP.

Les données de tolérance de l'étude 201 sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Nombre d'Evènements indésirables	Groupe PG (N=128) n (%)	Groupe contrôle AP (N=127) n (%)
Patients ayant eu ≥ 1 EI	108 (84,4)	115 (90,6)
Patients ayant eu 1 EI grave*	14 (10,9)	11 (8,7)
Nombre d'EI	505	483
Nombre d'EI liés au traitement	206	160

*Aucun évènement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement.

Les principaux EI rapportés au cours de l'étude ont été les atteintes cutanées notamment les irritations cutanées.

Dix patients ont développé un ou plusieurs cancers cutanés (non-mélaniques) dont 8 durant le suivi de l'étude (2 dans le groupe PG et 6 dans le groupe AP) et 2 patients (un dans chaque groupe) après la fin du suivi de l'étude. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. Ces données n'ont pas mis en évidence d'incidence plus élevée de cancers de la peau dans le groupe PG que dans le groupe AP.

8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans la rubrique 4.8 Effets indésirables sont les suivants :

Affections cutanées et du tissu sous-cutané	
Très fréquents ($>1/10$) :	Dermatite, infections cutanées, prurit,
Fréquents ($>1/100$):	Ulcérations cutanées et vésicules, hyperpigmentation cutanée
Affections du système immunitaire	
Fréquents :	Hypersensibilité

8.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR est présenté dans le tableau ci-dessous:

Risques importants identifiés	Hypersensibilité
	Réactions locales cutanées
	Toxicité des muqueuses et toxicité oculaire
Risques potentiels identifiés	Cancers cutanés
	Exposition secondaire au produit par un tiers
	Utilisation du produit pendant la grossesse et l'allaitement
Informations importantes manquantes	Utilisation chez la population pédiatrique

8.3.4 Données de pharmacovigilance post commercialisation aux Etats-Unis

Sur la période du 23 août 2013 au 22 août 2016, 12 rapports périodiques de pharmacovigilance pour VALCHLOR ont été soumis à la FDA. Les données collectées dans ces rapports proviennent des Etats-Unis, du Rwanda, d'Israël et également de l'ATU en France. En cumulé il est estimé que 3450 patients ont été exposés au VALCHLOR/LEDAGA.

Au total 2071 cas initiaux survenus chez 1750 patients ont été enregistrés. La grande majorité des cas étaient non graves 1883/2071 (90,9%) et 188/2071 cas étaient graves (9,1%). Ces effets rapportés concernaient principalement les Systèmes Classe Organe « troubles généraux et anomalies au site d'administration » et « affections de la peau et du tissu sous-cutané ».

08.4 Données d'utilisation dans le cadre de l'ATU

Les données présentées couvrent la période depuis le début d'ATU le 3 octobre 2014 jusqu'au 22 février 2017. Les patients éligibles à l'ATU devaient avoir déjà reçu un traitement à visée cutanée dans le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde des stades IA, IB et IIA. La posologie initiale recommandée dans l'ATU est d'une application par jour, cette posologie pouvant être adaptée en fonction de la tolérance.

Au total, 478 patients ont été exposés au traitement via l'ATU nominative (460 patients) et l'ATU de cohorte (82 demandes dont 63 patients déjà inclus dans l'ATU nominative et 18 nouveaux patients).

La population de l'ATU était composée de 284 hommes soit 58,6% et 201 femmes soit 41,4%. L'âge moyen est de $59,9 \pm 18,2$ ans, l'âge médian de 62,3 ans. Huit enfants, âgés de 3 mois à 16 ans ont été inclus, dont 2 souffrant d'un mycosis fongoïde de stade IA et 6 d'histiocytose.

Dans l'ATU nominative, 93% des patients (435/467) étaient atteints de mycosis fongoïde de stades précoces IA, IB et IIA. Chez 3% (14/467) des patients le stade de mycosis fongoïde n'a pas été précisé et dans 1,5% des cas (7/467), le stade était supérieur à IIA.

Dans l'ATU de cohorte, 93% des patients (75/81) étaient atteints de mycosis fongoïde de stades précoces IA, IB et IIA. Chez 1 patient le stade de mycosis fongoïde n'a pas été précisé et pour 5 patients le stade était supérieur à IIA.

Peu de données sont disponibles concernant la posologie de LEDAGA utilisée dans le cadre de l'ATU. Selon une publication récente du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) rapportant des données de 107 patients traités dans le cadre de l'ATU du 1^{er} décembre 2014 au 31 décembre 2015 la fréquence d'application de LEDAGA est généralement inférieure à celle recommandée dans le PUT et dans l'AMM¹². Ainsi, la posologie initiale des 107 patients était la suivante :

- 3 applications par semaine chez 91/107 patients (85%)
- 5 à 7 applications par semaine chez 9/107 patients (8%)
- 1 à 2 applications par semaine chez 7/107 patients (7%)

Les arrêts de traitements ont concerné 194 patients pour l'ATU nominative et l'ATU de cohorte : 163 arrêts définitifs et 31 arrêts temporaires. Les raisons de ces arrêts étaient pour 135/194 patients (69,6%) associés à une observation de pharmacovigilance incluant un/des effet(s) indésirable(s), progression de la maladie ou inefficacité, pour 29/194 patients (14,9%) dus à une rémission, pour 9/194 (4,6%) sur décision du patient ou autre raison (projet de grossesse, départ en vacances, manque de produit, traitement pris par cure) pour 14/194 patients pour une raison inconnue et 2/194 patients ont été perdus de vue par le médecin.

Au total, depuis le début de l'ATU, 182 observations de pharmacovigilance comportant 450 effets indésirables ont été rapportées. Parmi ces 450 effets indésirables, 81 étaient considérés comme graves. Aucun cas de décès relié à la chlorméthine n'a été rapporté.

¹² Mathieu S et al. L'expérience française de l'usage du gel de chlorméthine pour le traitement du mycosis fongoïde : une série rétrospective de 107 cas du GFELC. Ann Dermatol Venereol 2016 ;143:S155

08.5 Résumé & discussion

LEDAGA (chlorméthine en gel) est un médicament hybride de la spécialité CARYOLYSINE, indiqué dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes.

Son évaluation repose principalement sur une étude de phase II (étude 201 et son extension), randomisée, investigateur en aveugle, visant à démontrer la non infériorité de cette spécialité (groupe PG) par rapport à la chlorméthine en formulation topique préparée dans une base de paraffine de marque Aquaphor (groupe AP).

Les patients devaient appliquer une fine couche de médicament quotidiennement sur chaque lésion ou le corps entier selon le grade de mycosis fongoïde durant toute la durée de l'étude (12 mois). Au total, 260 patients ont été inclus dans cette étude : 130 dans chaque groupe.

Efficacité

LEDAGA a démontré sa non infériorité versus AP sur le critère de jugement principal : le pourcentage de patients ayant une réponse >50% au score CAILS modifié évaluant la sévérité de la maladie. Ainsi, dans la population EE (population « efficacité évaluable » ayant reçu au moins 6 mois de traitement), le pourcentage de réponse a été de 76,7% (69/90) dans le groupe PG et de 58,9% (56/95) dans le groupe AP soit un ratio PG/AP de 1,301 (IC95% [1,065 ; 1,609], avec une borne inférieure >0,75 pour démontrer la non infériorité telle que définie dans le protocole. Les résultats en ITT ont confirmé les résultats dans la population EE.

Concernant les critères de jugement secondaires :

- Le ratio des pourcentages de répondeurs au score SWAT (évaluation de la gravité du mycosis fongoïde) entre les deux groupes a été de 1,35 (IC_{95%} [0,893 ; 1,448]),
- Le rapport des pourcentages d'atteinte de surface corporelle entre les deux groupes a été de 1,14 IC_{95%} [0,883 ; 1,478].

Tolérance

Les principaux événements indésirables liés au traitement de l'étude ont été les atteintes cutanées (notamment irritations cutanées).

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement dans l'étude 201 et son étude d'extension 202.

Dix patients ont développé un ou plusieurs cancers cutanés (non-mélaniques) dont 8 durant le suivi de l'étude (2 dans le groupe PG et 6 dans le groupe AP) et 2 patients (un dans chaque groupe) après la fin du suivi de l'étude. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. Ces données n'ont pas mis en évidence d'incidence plus élevée de cancers de la peau dans le groupe PG que dans le groupe AP.

Dans le cadre de l'ATU en France 478 patients ont été exposés au traitement. Sur 450 effets indésirables rapportés, 81 étaient considérés comme graves. Aucun cas de décès relié à la chlorméthine n'a été rapporté.

Le profil de tolérance de LEDAGA semble comparable à celui déjà connu pour la spécialité de référence CARYOLYSINE.

Au total, la comparaison de LEDAGA par rapport à AP, repose sur une étude de phase II dont la méthodologie limite la portée des conclusions sur la non infériorité :

- L'utilisation du score CAILS aurait été préférée pour le critère de jugement principal, plutôt qu'un dérivé de ce score qui n'a pas fait l'objet d'une validation spécifique,
- La borne de non infériorité utilisée n'a pas été justifiée (borne inférieure de l'intervalle de confiance du ratio des pourcentages de répondeurs au score CAILSm >0,75),
- Aucun patient n'était naïf de traitement ou atteint d'un stade avancé de la maladie (≥ IIB) alors que ceux-ci sont inclus dans le libellé d'AMM.

Toutefois, la chlorméthine par voie topique fait l'objet d'un usage historique déjà bien établie (AMM depuis 1946 en France).

Compte tenu des données disponibles montrant la non infériorité de LEDAGA, chlorméthine en forme gel, par rapport à une formulation topique de chlorméthine préparée dans une base de

paraffine de marque Aquaphor sur un score clinique non validé, il n'est pas attendu d'impact de morbi-mortalité pour cette spécialité. En l'absence de données, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie. Le profil des patients inclus dans l'ATU étant comparable à celui des patients de l'étude 201, la transposabilité de ces données à la pratique est acceptable.

L'administration de LEDAGA ne nécessitant pas de reconstitution et/ou de préparations magistrales contrairement aux autres chimiothérapies topiques, LEDAGA pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins. Cet impact n'est toutefois pas démontré.

En conséquence, LEDAGA participe à la réponse au besoin médical partiellement couvert identifié au même titre que les autres spécialités topiques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement dépend du type de lymphomes cutanés T épidermotropes et du stade de la maladie^{2,13}.

Pour le traitement des stades précoces (IA, IB et IIA), les traitements proposés en première ligne sont les traitements topiques par corticoïdes locaux ou chimiothérapies locales telles que la chlorméthine et la carmustine. Les photothérapies UVB ou PUVA peuvent être utilisées en prenant en compte leur toxicité au long-terme. La radiothérapie superficielle locale est également une alternative envisageable. Le choix entre traitement local et photothérapie n'est pas hiérarchisé et se fait en fonction des habitudes des prescripteurs, de l'ampleur de la maladie, de l'étendue des plaques et de la disponibilité des traitements.

Chez des patients résistants au traitement et à un stade précoce du mycosis fongoïde (IB-IIA) un traitement par PUVAthérapie seule, en association aux rétinoïdes (acitretine), à l'interféron- α , au méthotrexate à faible dose ou le rayonnement à faisceau d'électron (TSEB) peut être instauré.

Aux stades avancés (IIB à IVB), un traitement systémique est nécessaire par exemple le bexarotène, l'interféron- α , ou le méthotrexate à faible dose. Les données d'efficacité des traitements utilisés à ce stade de la maladie sont de faible niveau de preuve et il n'existe pas de données comparatives permettant de privilégier un traitement par rapport à l'autre. En cas d'échec, d'autres monochimiothérapies et la photophérèse peuvent être proposées. La polychimiothérapie (protocole CHOP notamment), envisagée dans les formes très évolutives et en cas de lésions disséminées, ne prolonge pas la survie et reste donc un traitement de dernier recours en raison de sa toxicité ; la rémission obtenue est le plus souvent partielle et transitoire.

A noter que les traitements topiques des stades précoces peuvent également être utilisés dans les stades avancés, en association avec les traitements systémiques.

Place de LEDAGA dans la stratégie thérapeutique :

LEDAGA est un traitement topique de 1^{ère} ligne des stades précoces (IA, IB et IIA) de lymphomes T de type mycosis fongoïde. L'objectif de ce traitement, parfois associé aux dermocorticoïdes, est de réduire les lésions et les symptômes, avec une rémission complète ou partielle et, selon avis d'expert, d'éviter ou de ralentir une progression vers un stade plus avancé.

Dans les stades plus avancés, faute de données, sa place n'est pas clairement établie. Selon avis d'experts, LEDAGA pourrait être utilisé comme traitement local des plaques en association avec les traitements systémiques.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹³ Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, Delfau-Larue MH, D'Incan M, Grange F, Ortonne N, Merlio JP, Bagot M, pour le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Ann Dermatol Venerol 2010; 137: 611-21

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le mycosis fongoïde est considéré comme un lymphome de bas grade, d'évolution lente, sans impact sur le pronostic vital mais pouvant devenir grave dans de rares cas.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans les formes précoces de la maladie (IA, IB et IIA). Dans les formes plus avancées, sa place n'est pas établie.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques pour la prise en charge du mycosis fongoïde par voie topique.

▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du retentissement de cette maladie sur la qualité de vie mais de l'absence d'impact sur le pronostic vital pour la majorité des patients atteints de mycosis fongoïde,
- son incidence estimée à un maximum de 500 patients par an en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact attendu sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie,
- de la participation de LEDAGA à la réponse au besoin médical partiellement couvert identifié au même titre que les autres spécialités topiques,
- de l'impact potentiellement positif, mais non démontré, sur l'organisation des soins en raison de sa présentation (pas de nécessité de reconstitution et/ou de préparation magistrale),

LEDAGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEDAGA est important dans « le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte la démonstration de non infériorité de LEDAGA versus une autre préparation à base de chlorméthine sans avantage établi en termes de tolérance ou de qualité de vie, la Commission considère que LEDAGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence CARYOLYSINE.

010.3 Population cible

La population cible de LEDAGA correspond à l'ensemble des patients adultes atteints de mycosis fongoïde, tout stade confondu.

Selon les données d'Orphanet actualisées en 2017, l'incidence annuelle en Europe du mycosis fongoïde est estimée à 0,5/100 000 habitants. En l'absence de données d'incidence nationales, et après extrapolation de ce taux d'incidence européen à la population adulte française de 2016 le nombre de nouveaux patients atteints de mycosis fongoïde en France serait de 260 par an^{3,14}.

¹⁴ Données INSEE au 1^{er} janvier 2017

D'après avis d'expert, l'incidence en France serait actuellement comprise entre 350 et 500 nouveaux patients par an.

Une estimation de la prévalence à partir de cette incidence a été réalisée en considérant une durée moyenne de la maladie de 20 ans, en faisant l'hypothèse que la durée moyenne de la maladie était proche de la durée médiane, elle-même estimée à 20 ans¹⁵. Ainsi la prévalence des patients atteints de mycosis fongoïde en France est estimée à 10/100 000 soit environ 5 200 patients adultes atteints de mycosis fongoïde en France au 1^{er} janvier 2017.

Au total, la population cible de LEDAGA est au maximum de 5 200 patients.

Ce nombre est une surestimation étant donné que le traitement par chlorméthine peut être envisagé pour tous les patients aux stades précoces (stade IA, IB, IIA), tandis que pour les patients dans les stades avancés la place de la chlorméthine n'est pas clairement établie.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes » et aux posologies de l'AMM.

¹⁵ Agar NS et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides syndrome : validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol. 2010 Nov 1; 28(31):4730-9.

012 ANNEXE 1 : PRESENTATION DES RESULTATS DE L'ETUDE 201 DANS LES POPULATIONS EE, ITT GLOBALE ET ITT POUR LES CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL ET SECONDAIRE

Tableau 1 : Réponse au CAILS modifié dans les populations EE, ITT et ITT globale

Réponse CAILS : EE	Groupe PG (N=90)	Groupe contrôle AP (N=95)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	69 (76,7)	56 (58,9)	1,301 IC95% [1,065-1,609]
Réponse complète, n (%)	17 (18,9)	14 (14,7)	
Réponse partielle, n (%)	52 (57,8)	42 (44,2)	
Non répondeurs, n (%)	21 (23,3)	39 (41,1)	
Maladie stable, n (%)	19 (21,1)	39 (41,1)	1,244 IC95% [0,983-1,582].
Progression, n (%)	2 (2,2)	0 (0,0)	
Réponse CAILS : ITT	Groupe PG (N=119)	Groupe contrôle AP (N=123)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	71 (59,7)	59 (48,0)	1,244 IC95% [0,983-1,582].
Réponse complète, n (%)	17(14,3)	14 (11,4)	
Réponse partielle, n (%)	54 (45,4)	45 (36,6)	
Non répondeurs, n (%)	48 (40,3)	64 (52,0)	
Maladie stable, n (%)	36 (30,3)	59 (48,0)	1,226 IC95% [0,974-1,552].
Progression, n (%)	5 (4,2)	1 (0,8)	
Non évaluable, n (%)	7 (5,9)	4 (3,3)	
Réponse CAILS : ITT globale	Groupe PG (N=130)	Groupe contrôle AP(N=130)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	76 (58,5)	62 (47,7)	1,226 IC95% [0,974-1,552].
Réponse complète, n (%)	18(13,8)	15 (11,5)	
Réponse partielle, n (%)	58 (44,6)	47 (36,2)	
Non répondeurs, n (%)	54 (41,5)	68 (52,3)	
Maladie stable, n (%)	42 (32,3)	61 (46,9)	1,017 IC95% [0,783-1,321]
Progression, n (%)	5 (3,8)	3 (2,3)	
Non évaluable, n (%)	7 (5,4)	4 (3,1)	

Tableau 2 : Réponse au SWAT dans les populations EE, ITT et ITT globale

Réponse SWAT : EE	Groupe PG (N=90)	Groupe contrôle AP (N=95)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	57 (63,3)	53 (55,8)	1,135 IC95% [0,893-1,448]
Non répondeurs, n (%)	33 (36,7)	42 (44,2)	
Réponse SWAT : ITT	Groupe PG (N=119)	Groupe contrôle AP (N=123)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	59 (49,6)	57 (46,3)	1,070 IC95% [0,822-1,394]
Non répondeurs, n (%)	50,4)	66 (53,7)	
Réponse SWAT : ITT globale	Groupe PG (N=130)	Groupe contrôle AP (N=130)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	61 (46,9)	60 (46,2)	1,017 IC95% [0,783-1,321]
Non répondeurs, n (%)	69 (53,1)	70 (53,8)	

Tableau 3 : Réponse sur l'atteinte de la surface corporelle par les lésions cutanées dans les populations EE, ITT et ITT globale

Réponse BSA : EE	Groupe PG (N=90)	Groupe contrôle AP (N=95)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	54 (60,0)	50 (52,6)	1,140 IC95% [0,883-1,478].
Non répondeurs, n (%)	36 (40,0)	45 (47,4)	
Réponse BSA : ITT	Groupe PG (N=119)	Groupe contrôle AP (N=123)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	56 (47,1)	53 (43,1)	1,092 IC95% [0,826-1,446].
Non répondeurs, n (%)	63 (52,9)	70 (56,9)	
Réponse BSA : ITT globale	Groupe PG (N=130)	Groupe contrôle AP (N=130)	Ratio des taux réponses PG/AP
Répondeurs, n (%)	58 (44,6)	56 (43,1)	1,036 IC95% [0,786-1,366].
Non répondeurs, n (%)	72 (55,4)	74 (56,9)	