

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE
Résumé du rapport de synthèse N° 3
Période du 23 août 2015 au 22 février 2016**

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 à cellules T cutané de type mycosis fongoïde (LCTC-MF) de stades I_A, I_B et II_A chez les patients ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée.

Ce troisième rapport de synthèse concerne les données recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) sur la période du 23 août 2015 au 22 février 2016.

Données recueillies dans le cadre de l'ATU

- Population de patients et prescripteurs

Au cours de la période de référence, 85 nouvelles demandes d'accès au traitement par la chlorméthine et 94 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire.

Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 318 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par la chlorméthine. Parmi ces 318 patients, 5 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™ ce qui ramène à 313 le nombre de patients exposés au Valchlor™ depuis le début de l'ATU.

Au 22 février 2016, 135 médecins ont prescrit la chlorméthine dans le cadre de cette ATU nominative. Ils exercent dans 61 groupements hospitaliers répartis dans toute la France (dont 27 Centres de Compétences et 1 Centre de Référence).

- Caractéristiques des patients lors de la demande initiale
 - Données démographiques

En date du 22 février 2016, 318 patients ont bénéficié d'un accord pour accéder au traitement par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU nominative.

La population des 318 patients inclus depuis le début de l'ATU, est constituée de 190 hommes (60%), 128 femmes (40%) âgés de 1 an à 97 ans. L'âge moyen des patients est de 61,7 ans, l'âge médian est de 64 ans ; 2% des patients ont moins de 18 ans ; 77% des patients ont plus de 50 ans et 46% plus de 65 ans.

- Données cliniques

Une très grande majorité des patients traités par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU (293/318; 92,1%), est atteinte de mycosis fongoïde (MF) de stade I_A, I_B, II_A. Chez 4% (13/318) des patients, le stade de MF n'a pas été précisé.

Depuis la mise en place de l'ATU nominative, 3,8% des patients (12/318) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que celles mentionnées dans le PUT : 7 patients présentaient une histiocytose (dont 5 enfants), 2 patients avaient un syndrome de Sézary, 3 patients avaient respectivement un MF de stade II_B, III_A et III-IV.

- Données de suivi
 - Fiches de suivi de traitement

Depuis le début de l'ATU, pour les 318 patients inclus, 305 ATU initiales ont été reçues et 214 renouvellements d'ATU ont été enregistrés.

La fiche d'accès au traitement a été transmise lors d'un renouvellement d'ATU et non avec une demande d'ATU initiale pour 13 patients.

Depuis le début de l'ATU, 195 fiches de suivi ont été adressées au laboratoire et concernent 137 patients. Les données de réponse au traitement sont disponibles dans les fiches de suivi de ces 137 patients :

- Une réponse complète a été mentionnée pour 5 patients,
- Une réponse partielle à la chlorméthine a été obtenue pour 103 patients,
- La stabilisation de la maladie a été rapportée pour 25 patients,
- Une progression de la maladie a été décrite pour 4 patient.

Ces données montrent que 133 patients sur ces 137 patients exposés au Valchlor™, soit 97,1%, ont eu une réponse favorable au traitement (réponse complète, réponse partielle, stabilité de la maladie).

- Fiches d'arrêt de traitement

Depuis le début de l'ATU, pour les 313 patients exposés, 97 arrêts de traitement par la chlorméthine ont été enregistrés, dont 83 arrêts définitifs (83/313 ; 26,5%). Sur ces 97 arrêts signalés : 59 fiches d'arrêt ont été reçues (59/97 ; 60,8%). Les 38 autres arrêts (38/97 ; 39,2%) ont été transmis grâce aux formulaires de déclaration d'effet indésirable ou par téléphone/email par les pharmaciens/médecins.

Les raisons de ces 97 arrêts de traitement par la chlorméthine sont listés ci-dessous :

- 70 arrêts (72%) étaient associés à une observation de pharmacovigilance, incluant un (des) effet(s) indésirable(s), progression de la maladie ou inefficacité (voir la description détaillée dans la partie 3.) ;
- 17 arrêts (17,5%) étaient dus à une rémission complète (dont 2 réponses complètes ont été prouvées histologiquement) ; 10 patients étaient atteints d'un MF de stade I_A, 5 patients atteints d'un MF de stade I_B, un patient était atteint d'histiocytose, et pour le dernier patient le stade de MF n'était pas précisé ;
- 4 arrêts étaient effectués sur décision du patient (sans apporter plus de précisions, l'un des arrêts était temporaire) ;
- 6 arrêts avaient une raison inconnue, non communiquée.

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Pendant la période de référence, 53 observations initiales de pharmacovigilance comportant 115 effets indésirables, et 22 informations de suivi ont été rapportées. Sur ces 53 observations, 6 ont été considérées comme graves et les 47 autres comme non graves.

- Cas graves (6 cas)

Parmi les 6 cas graves comportant 22 effets indésirables rapportés entre le 23 août 2015 et le 22 février 2016, 5 ont été évalués comme reliés (3 sont attendus et 2 inattendus) et 1 autre comme non relié 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* (annexe 3).

La répartition des effets indésirables par Système Classe Organe est la suivante :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (10 ; 45,5%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (10 ; 45,5%),
- Investigations (1 ; 4,5%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (1 ; 4,5%).

Les 5 cas graves reliés sont des effets cutanés.

Les 3 cas attendus décrivent principalement des effets tels que érythème, inflammation et prurit au site d'application. Les 2 cas inattendus ont concerné un eczéma de contact et une progression de la maladie.

Le cas non relié correspond à un décès d'une cause inconnue (cas peu documenté).

➤ Cas non graves (47 cas)

Sur la période couverte par ce rapport, 47 observations non graves reliées à la chlorméthine ont été notifiées. Ces 47 cas correspondent à 93 effets indésirables dont principalement des effets cutanés (75/93; 80,6%), répartis dans les Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (45 ; 48,4%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (30; 32,3%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (8 ;8,6 %),
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (6 ; 6,4%),
- Affections du système immunitaire (1 ; 1,1%),
- Affections du système nerveux (1 ; 1,1%),
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (1, 1,1%),
- Actes médicaux et chirurgicaux (1 ; 1,1%).

➤ Effets indésirables d'intérêt particulier

Cas d'exposition d'un tiers

Dans l'intervalle couvert par ce rapport, 1 observation initiale de pharmacovigilance a concerné une exposition d'un tiers (cas non grave). Ce cas concerne la survenue d'une sensation d'irritation chez la conjointe d'un patient lors de l'application du traitement à son époux. Ce cas est issu du centre hospitalier qui avait déjà rapporté 7 cas d'exposition d'un tiers présentés dans le rapport précédent. Des données de suivi ont été transmises pour ces effets indésirables survenus chez des infirmières et un médecin du travail. Ces effets ont été rapportés uniquement dans ce centre et dans aucun autre centre en France utilisant le même lot. Le lien de causalité reste difficile à confirmer.

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 4 informations initiales ainsi que des données de suivi pour les cas présentés dans le rapport précédent ont été enregistrées. Il s'agissait de réactions cutanées susceptibles d'être d'origine allergique survenues chez plusieurs patients suivis au sein d'un même centre hospitalier. Deux de ces notifications initiales sont issues de communications présentées lors d'un congrès. Il s'agissait de cas non graves. Les deux autres notifications initiales étaient des cas graves attendus pour lesquels les tests cutanés pratiqués se sont révélés négatifs.

Télangiectasies

Trois cas d'érythème télangiectasiques non graves ont été rapportés par un même médecin chez deux patients traités pour mycosis fongoïde et un patient traité pour un syndrome de Sézary. L'évaluation de ces cas est complexe car les patients prenaient ou avaient pris des traitements concomitants (corticostéroïdes et puvathérapie) et aucune évolution cohérente n'a pu être identifiée dans ces trois cas

(régression après espacement des applications dans le premier cas, persistance malgré l'arrêt de traitement dans le second cas et évolution favorable après l'arrêt de traitement).

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™ et la survenue de ces télangiectasies n'a pu être établi à ce jour.

Grossesse

Aucun cas de grossesse ou de suspicion de grossesse n'a été rapporté au cours de la période de ce rapport.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™ (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU nominative, 112 observations initiales (15 graves + 97 non graves) comportant 282 effets indésirables ont été rapportées.

Au cours de cette période, des informations complémentaires ont été apportées pour 22 dossiers de pharmacovigilance.

Le profil de tolérance observé reste conforme au profil de tolérance connu du produit et le laboratoire continue d'assurer une surveillance étroite des effets indésirables d'intérêt particulier.