

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE  
Résumé du rapport de synthèse N°2  
Période du 23 février 2015 au 22 août 2015**

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<sub>A</sub>, I<sub>B</sub> et II<sub>A</sub> chez les patients ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée.

Ce second 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 février 2015 au 22 août 2015.

**Données recueillies dans le cadre de l'ATU**

➤ Population de patients et prescripteurs

Au total, 233 demandes d'accès au traitement ont été reçues par Actelion depuis le début de l'ATU (le 03 octobre 2014).

Au cours de la période de référence, 109 nouvelles demandes d'accès au traitement par la chlorméthine et 97 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire.

Au 22 août 2015, 93 médecins ont prescrit la chlorméthine dans le cadre de cette ATU nominative. Ils exercent dans 53 établissements hospitaliers répartis dans 35 départements (dont 23 Centres de Compétences et 1 Centre de Référence).

➤ Caractéristiques des patients lors de la demande initiale

- Données démographiques

En date du 22 août 2015, 233 patients ont bénéficié d'un accord pour accéder au traitement par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU nominative.

La population des 233 patients inclus depuis le début de l'ATU, est constituée de 142 hommes (60,9%) et 91 femmes (39,1%) âgés de 4 mois à 96 ans. L'âge moyen des patients est de 61,7 ans, l'âge médian est de 63,5 ans ; 1,3% des patients ont moins de 18 ans ; 76,9% des patients ont plus de 50 ans et 45,1% plus de 65 ans.

- Données cliniques

Une très grande majorité des patients traités par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU (229/233), est atteinte de MF, dont 10 patients pour lesquels le stade de MF n'a pas été précisé.

Depuis la mise en place de l'ATU nominative, 3,0% des patients (7/233) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que celles mentionnées dans le PUT : 2 patients présentaient une histiocytose, 2 patients avaient un syndrome de Sézary, 1 patient avait un MF de stade II<sub>B</sub>, 1 patient avait un MF de stade III-IV et 1 patient avait un MF de stade III<sub>A</sub>.

- Données de suivi
  - Fiches de suivi de traitement

Entre le 23 février 2015 et le 22 août 2015, 97 renouvellements d'ATU ont été adressés à Actelion correspondant à 88 fiches de suivi pour 82 patients. Neuf renouvellements ont été reçus sans fiche de suivi.

- Une réponse complète a été mentionnée pour 3 patients
- Une réponse partielle à la chlorméthine a été obtenue pour 51 patients
- La stabilisation de la maladie a été rapportée pour 25 patients
- Une progression de la maladie a été décrite pour 1 patient
- La réponse au traitement était non précisée pour 2 patients

Une réponse favorable au traitement par la chlorméthine (réponse complète ou partielle au traitement et stabilisation de la maladie) a été obtenue chez 96,3% (79/82) des patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue.

Parmi ces 88 fiches de suivi, 13 d'entre elles mentionnaient la survenue d'effets indésirables chez 13 patients.

- Fiches d'arrêt de traitement

Un total de 25 fiches d'arrêt de traitement correspondant à 25 patients ont été reçues entre le 23 février 2015 et le 22 août 2015. Les raisons d'arrêt de traitement étaient : un effet indésirable (22), une progression de la maladie (2) et un traitement jugé trop contraignant (1).

### **Données de pharmacovigilance pendant la période considérée**

Pendant la période de référence, 54 observations initiales de pharmacovigilance comportant 153 effets indésirables, et 34 informations de suivi de ces effets indésirables ont été rapportées, chez 47 (20%) patients et 7 professionnels de santé. Sur ces 54 observations, 8 ont été considérées comme graves et les 46 autres comme non graves.

- Cas graves (8 cas)

Parmi les 8 cas graves rapportés entre le 23 février 2015 et le 22 août 2015, six ont été évalués comme reliés et les 2 autres comme non reliés à la chlorméthine.

Leur répartition par Système Classe Organe est la suivante :

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (4 ; 50%)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (2 ; 25%)
- Affections hépatobiliaires (1 ; 12,5%)
- Affections cardiaques (1 ; 12,5%)

Parmi ces 6 cas graves reliés, 4 cas correspondaient à des cas d'exposition d'un tiers survenus chez 4 infirmières d'un même établissement hospitalier pour le traitement d'un même patient.

Les 2 autres cas graves reliés ont été considérés comme non attendus avec la chlorméthine (télangiectasie et dermatite exfoliative). Dans ces 2 cas, l'évolution a été plutôt favorable à l'arrêt du traitement par la chlorméthine mais dans le cas de la dermatite exfoliative, un traitement par dermocorticoïdes avait été initié.

L'affection hépatobiliaire correspondait à un décès rapporté chez un patient de 77 ans, suite à une décompensation d'une cirrhose hépatique d'origine éthylique. Ce décès a été considéré par le prescripteur comme étant non relié au traitement par la chlorméthine, mais lié aux antécédents médicaux hépatiques du patient.

L'affection cardiaque concernait un patient de 69 ans qui a arrêté le traitement par chlorméthine avant une chirurgie pour une péricardite, relayé par un traitement par dermocorticoïdes. La péricardite a été considérée comme non reliée au traitement par la chlorméthine.

➤ Cas non graves (46 cas)

Sur la période couverte par ce rapport, 46 observations non graves d'effets indésirables reliés à la chlorméthine ont été notifiées et sont réparties dans les Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (19 ; 41,3%)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (12 ; 26,1%)
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (8 ; 17,4%)
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (3 ; 6,5%)
- Affections oculaires (2 ; 4,3%)
- Affections du système nerveux (1 ; 2,2%)
- Caractéristiques socio-environnementales (1 ; 2,2%)

Sur ces 46 cas, les effets les plus fréquemment rapportés sont des effets cutanés (28 cas ; 60,9% des cas de la période de référence). Sur ces 28 observations non graves d'effets cutanés reliés à la chlorméthine, l'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement dans 13 observations, et non précisée dans les 15 autres observations.

➤ Effets indésirables d'intérêt particulier

- Un total de 7 cas d'exposition d'un tiers dont quatre cas graves a été rapporté avec la chlorméthine au cours de la période de ce rapport. Ces observations concernent 6 infirmières et le médecin du travail ayant participé à l'application du gel chez un même patient à différentes dates. Les 6 infirmières et le médecin du travail travaillent dans le même centre hospitalier.
- Par ailleurs, au cours de la période couverte par ce rapport, des cas de réaction cutanée pour lesquels une origine allergique est évoquée par le médecin, ont été rapportés chez 6 patients suivis au sein d'un même établissement hospitalier. Des tests cutanés allergiques ont été effectués chez ces 6 patients. Les résultats ont été positifs pour 4 de ces 6 patients : les tests effectués ont permis de confirmer le diagnostic de dermatite de contact chez 2 patients, d'eczéma de contact chez 1 patient et d'urticaire au site d'application chez le dernier patient. Les résultats ont été négatifs pour les 2 autres patients.
- 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, 59 observations initiales (9 graves + 50 non graves) comportant 161 effets indésirables, et 34 informations de suivi de ces effets indésirables ont été rapportées.

Le profil de tolérance observé reste conforme au profil de tolérance connu du produit.