

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE
Résumé du rapport de synthèse N° 4
Période du 23 février 2016 au 22 août 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 T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF) de stades I_A, I_B et II_A chez les patients ayant déjà reçu un traitement à visée cutanée.

Ce quatrième 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 2016 au 22 août 2016.

Données recueillies dans le cadre de l'ATU

➤ **Population de patients et prescripteurs**

Au cours de la période de référence, 80 nouvelles demandes d'accès au traitement par la chlorméthine et 109 renouvellements d'ATU ont été reçus par le laboratoire.

Depuis la mise en place de l'ATU nominative en octobre 2014, 398 patients ont bénéficié d'un accord de l'ANSM pour accéder au traitement par Valchlor™. Parmi ces 398 patients, 6 d'entre eux n'ont finalement jamais débuté le traitement par Valchlor™ ce qui ramène à 392 le nombre de patients exposés au Valchlor™ depuis le début de l'ATU.

Au 22 août 2016, 166 médecins ont prescrit Valchlor™ dans le cadre de cette ATU nominative. Ils exercent dans 65 groupements hospitaliers répartis dans toute la France (dont 29 Centres de Compétences et 1 Centre de Référence) et majoritairement dans un service de dermatologie.

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

• **Données démographiques**

La population des 398 patients inclus dans l'ATU est constituée de 234 hommes (59%) et de 164 femmes (41%) âgés de 1 an à 97 ans. L'âge moyen des patients est de 60,9 ans, l'âge médian est de 63,5 ans ; 2% des patients (soit 7 patients) ont moins de 18 ans dont 5 sont traités pour une histiocytose ; 23% ont entre 18 et 49 ans, 30% des patients ont entre 50 et 65 ans ; et 45% sont âgés de plus de 65 ans.

• **Données cliniques**

Une très grande majorité des patients traités par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU (372/398 ; 94%), est atteinte de mycosis fongoïde (MF) de stade I_A, I_B, II_A. Chez 3% (13/398) des patients, le stade de MF n'a pas été précisé et dans 1% des cas, le stade est supérieur à II_A.

Depuis la mise en place de l'ATU nominative, 3% des patients (13/398) ont reçu de la chlorméthine pour d'autres indications que celles mentionnées dans le PUT : 8 patients présentaient une histiocytose (dont 5 enfants), 2 patients avaient un syndrome de Sézary, et 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 398 patients inclus, 378 ATU initiales ont été reçues et 330 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 20 patients.

Depuis le début de l'ATU, 280 fiches de suivi ont été adressées au laboratoire et concernent 175 patients (175/398 ; 44%).

La réponse au traitement par Valchlor™, la plus récemment obtenue, renseignée dans la fiche de suivi chez 174 patients, a été :

- Une réponse complète, chez 9 patients,
- Une réponse "quasi-complète" chez 4 patients,
- Une réponse partielle, chez 129 patients,
- La stabilité de la maladie, chez 27 patients,
- Une progression de la maladie, pour 5 patients.

Ces données montrent que 169 patients sur ces 175 patients exposés au Valchlor™, soit 96,6%, ont eu une réponse favorable au traitement (réponse complète, "quasi-complète", réponse partielle et stabilité de la maladie).

- **Données d'arrêt de traitement**

Depuis le début de l'ATU, pour les 392 patients exposés, 160 arrêts de traitement par Valchlor™ ont été enregistrés, dont 144 arrêts définitifs (144/392 ; 36,7%) et 16 arrêts temporaires (16/392 ; 4,1%). Sur ces 160 arrêts signalés : 79 fiches d'arrêt ont été reçues (79/160 ; 49,4%). Les 81 autres arrêts (81/160 ; 50,6%) ont été transmis grâce aux formulaires de déclaration d'effet indésirable ou par téléphone/email par les pharmaciens/médecins.

Les raisons de ces 160 arrêts de traitement par la chlorméthine sont listées ci-dessous :

- 113 arrêts (113/160 ; 70,6%) étaient associés à une observation de pharmacovigilance, incluant un (des) effet(s) indésirable(s), une progression de la maladie ou une inefficacité
- 30 arrêts (30/160 ; 18,8%) étaient liés à une rémission complète (dont 2 réponses complètes ont été prouvées histologiquement chez des patients atteints de MF de stade IA) ; 17 patients étaient atteints d'un MF de stade IA, 9 patients atteints d'un MF de stade IB, 2 patients étaient atteints d'histiocytose, et pour les deux derniers patients le stade de MF n'était pas précisé,
- 9 arrêts ont été effectués sur décision du patient (l'un était lié à un projet de grossesse et pour les autres arrêts aucune précision n'a été apportée),
- 8 arrêts avaient une raison inconnue, non précisée.

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Pendant la période de référence, 57 observations initiales de pharmacovigilance comportant 121 effets indésirables, et 35 informations de suivi concernant 18 cas ont été rapportées. Sur ces 57 observations, 6 (10,5%) ont été évaluées comme graves et les 51 autres (89,5%) comme non graves.

➤ Cas graves (6 cas)

Les 6 cas graves comportent 17 effets indésirables dont 13 effets graves associés aux Systèmes Classes Organes suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (5 ; 38,5%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (3 ; 23,1%),
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (2 ; 15,4%).
- Affections hématologiques et du système lymphatique (1 ; 7,7%),
- Affections oculaires (1 ; 7,7%),
- Affections gastro-intestinales (1 ; 7,7%).

Parmi ces 6 cas graves, 4 ont été évalués comme reliés et 1 comme non relié à la chlorméthine. Dans le dernier cas, les deux effets graves n'ont pas été reliés mais l'effet non grave a été relié à Valchlor™.

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*.

Sur les 4 cas graves reliés :

- Les 2 observations attendues ont concerné des effets cutanés : érythème aigu et dermatite de contact,
- Les 2 observations inattendues ont concerné un cas de télangiectasie et un cas de fatigue, vomissements, et troubles de la vision.

Le cas grave non relié correspondait une progression de la maladie (inattendue).

Le dernier cas comportait 2 effets inattendus non reliés (progression de la maladie et décès) et un effet relié inattendu (inefficacité du traitement).

➤ **Cas non graves (51 cas)**

Sur la période couverte par ce rapport, 51 observations non graves reliées à la chlorméthine ont été notifiées, correspondant à 108 effets indésirables répartis principalement dans les Systèmes Classe Organe suivants :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (57 ; 52,8%),
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (32 dont 5 effets cutanés ; 29,6%).

Les effets rapportés étaient principalement des effets cutanés (89/108 ; 82,4%), parmi lesquels on dénombre 12 effets inattendus, 56 attendus et 21 pour lesquels le critère attendu/inattendu n'était pas applicable.

➤ **Effets indésirables d'intérêt particulier**

Télangiectasies

Au cours de la période deux cas de télangiectasies ont été rapportés dont un cas grave.

Dans un cas, les télangiectasies évaluées "médicalement significatives" sont apparues sur les zones d'application de Valchlor™, appliqué 3 fois par semaine, après un an de traitement. L'évolution est inconnue à l'arrêt du traitement. Information reçue après la fin de la période de référence : le traitement par Valchlor™ a été arrêté chez ce patient pour rémission quasi complète et non en raison de l'apparition des télangiectasies. Le patient souhaitait aussi simplifier son traitement et bénéficier d'un suivi clinique en ville. Le patient n'a pas encore été revu dans le service et l'évolution de ces télangiectasies reste inconnue.

Dans le deuxième cas, le patient prenait alternativement Valchlor™ avec un dermocorticoïde et a présenté après 6 mois de traitement des télangiectasies associées à un érythème. Le diagnostic rapporté par le médecin est une dermatite irritative. Ces effets ont été résolus après l'arrêt du traitement.

A ce jour, la documentation de ces cas ne permet pas de conclure à un lien de causalité avéré entre Valchlor™ et ces effets indésirables.

Ces 2 cas s'ajoutent aux 3 cas déclarés au cours des périodes précédentes pour lesquels aucune information de suivi n'a été reçue au cours de la période.

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 fongicoïde) 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.

Troubles de la vision

Une patiente présentant un mycosis fongicoïde de stade IA avec des lésions sur le cuir chevelu a reçu un traitement par Valchlor™ à la posologie de 3 applications par semaine. Le lendemain de la première application, la patiente a eu des vomissements et a présenté une vision floue durable. Le traitement a été arrêté. Aucune information sur l'évolution de la vision floue n'a été transmise. Le médecin n'a pas évalué la gravité de ces événements et a considéré qu'ils étaient liés à Valchlor™.

Réactions cutanées allergiques

Au cours de la période couverte par ce rapport, 6 notifications initiales de réactions cutanées non graves (dermatites de contact) susceptibles d'être d'origine allergique ont été enregistrées. Pour ces effets indésirables non graves attendus, le lien de causalité n'a pas été rapporté.

Dans un cas, un patch test/test cutané a été effectué confirmant l'allergie à la chlorméthine. L'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement.

Dans les 5 autres cas, aucun test n'a pas été rapporté et le caractère allergique n'a pas été confirmé :

- Trois patients ont arrêté le traitement. Chez un patient, l'évolution a été favorable et dans les deux autres cas, l'évolution n'a pas été rapportée après l'arrêt du traitement,
- Un quatrième patient a arrêté temporairement puis a repris sans nouvelle manifestation. L'évolution a été favorable,
- Dans le dernier cas, la posologie a été diminuée (passage de trois applications par semaine à deux applications par semaine) et l'évolution a été favorable,

Parmi ces 5 cas, il est à noter que tous les patients prenaient des traitements concomitants dont 4 des dermocorticoïdes en alternance avec Valchlor™ appliqué 3 fois/semaine.

Cas d'exposition d'un tiers

Dans l'intervalle couvert par ce rapport, aucune observation initiale n'a concerné l'exposition d'un tiers. Il a été confirmé dans une information de suivi que l'épouse d'un patient avait présenté une sensation d'irritation alors qu'elle appliquait le produit à son époux. Cette femme présentait des antécédents d'asthme et par conséquent, par précaution, Valchlor™ est désormais appliqué au patient par des infirmières en hôpital de jour.

Grossesse

Sur la période de ce rapport, aucun cas de grossesse chez une patiente traitée n'a été enregistré mais un cas d'exposition au Valchlor™ via le sperme a été rapporté, sans effet indésirable ni arrêt de traitement. Le médecin a rapporté au laboratoire la survenue d'une grossesse (5^{ème} semaine d'aménorrhée) d'une femme de 26 ans dont le conjoint, âgé de 25 ans, est atteint de mycosis fongicide de stade IA et est traité par Valchlor™. La grossesse a été interrompue par décision du couple (contexte social) et sans lien avec la prise du traitement.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™ (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU nominative, 169 observations initiales (21 graves + 148 non graves) comportant 416 effets indésirables ont été rapportées.

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 les effets inattendus.