

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE
Résumé du rapport de synthèse N°1

VALCHLOR (chlorméthine ou méchloréthamine)

Période du 03 octobre 2014 au 22 février 2015

La chlorméthine est un agent cytotoxique alkylant. En milieu aqueux, la chlorméthine subit une hydrolyse en un composé actif (N-méthyl-2-chloroethyl-2-hydroéthylamine) qui entraîne 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™ disponible 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 premier 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 03 octobre 2014 au 22 février 2015. Le 3 octobre 2014 correspondant à la date d'octroi de la première ATU nominative par l'ANSM et le 22 février 2015 à la date de fin de période du sixième rapport périodique de pharmacovigilance aux Etats-Unis.

Données recueillies dans le cadre de l'ATU pendant la période considérée

➤ Population de patients et prescripteurs

Du 03 octobre 2014 au 22 février 2015, 58 médecins ont demandé une ATU nominative de Valchlor pour 124 patients. Il s'agit de dermatologues (94,8%) et d'oncologues (5,2%), exerçant dans 40 établissements hospitaliers répartis dans 28 régions (dont 21 Centres de Compétences et 1 Centre de Référence du réseau GFELC),

➤ Caractéristiques des patients lors de la demande initiale

- Données démographiques

En date du 22 février 2015, 124 patients ont bénéficié d'un traitement par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU nominative, dont 78 hommes (62,9%) et 46 femmes (37,1%). L'âge moyen des patients est de 61,9 ans, l'âge médian est de 64,5 ans; 79,0% des patients ont plus de 50 ans; 48,0% des patients ont plus de 65 ans.

- Données cliniques

Une très grande majorité des patients traités par la chlorméthine dans le cadre de cette ATU (121/124), étaient atteints de MF, dont 2 patients sans précision du stade de MF.

Trois (3) patients sur 124 ont reçu de la chlorméthine en dehors des indications mentionnées dans le PUT: 1 patient présentait une histiocytose langerhansienne et 2 patients présentaient un syndrome de Sézary.

➤ Données de suivi

Entre le 03 octobre 2014 et le 22 février 2015, 10 fiches de suivi ont été reçues.

Pour 5/10 patients, une réponse partielle a été obtenue lors du traitement par la chlorméthine et 2/10 patients ont obtenu une stabilisation de leur maladie avec la chlorméthine.

Parmi ces 10 fiches de suivi, 2 fiches mentionnaient la survenue d'effets indésirables chez 2 patients exposés à la chlorméthine.

Trois (3) fiches d'arrêt de traitement ont été reçues depuis le 03 octobre 2014. Les raisons d'arrêt de traitement étaient : effet indésirable (2) ou progression de la maladie (1).

Données de pharmacovigilance pendant la période considérée

Sur la période allant du 03 octobre 2014 au 22 février 2015, 5 observations de pharmacovigilance comportant 7 effets indésirables ont été rapportées chez 5 patients. Sur ces 5 observations, 1 était considérée comme grave et les 4 autres comme non graves.

➤ Cas grave (1 cas):

A la date du 22 février 2015, 1 fiche d'arrêt de traitement faisait mention d'un cas grave de pharmacovigilance lié selon le rapporteur, à une mauvaise tolérance du produit, se traduisant par une irritation et des douleurs sur les plaques de mycosis fongicoïde localisées au niveau des grands plis, et entraînant une prolongation de l'hospitalisation. Cet effet a été considéré comme attendu, l'évolution a été favorable 8 jours après l'arrêt du traitement par la chlorméthine.

Sur la période de ce rapport, aucun décès n'a été rapporté.

➤ Cas non graves (4 cas):

Sur la période couverte par ce rapport, 4 observations non graves d'effets indésirables ont été notifiées.

- Progression de la maladie : chez un patient atteint d'un syndrome de Sézary. Cette progression a conduit à un arrêt de traitement par la chlorméthine. Au 19 février 2015, l'évolution était inconnue.
- Irritation de la peau : survenue après 9 jours de traitement et décrite comme intense par le patient. Cet effet indésirable a motivé l'arrêt après 11 jours de traitement par la chlorméthine. L'évolution a été favorable dans un délai de 1 jour après l'arrêt du traitement par la chlorméthine.
- Ulcération de la peau et pigmentation sur les zones d'application : l'ulcération de la peau décrite comme une plaie latéro-thoracique a entraîné une diminution de posologie de la chlorméthine. En date du 03 février 2015, le traitement par la chlorméthine était maintenu, avec une évolution inconnue des effets indésirables.
- Prurit : environ un mois après le début du traitement par la chlorméthine, le médecin a rapporté un prurit localisé sur le pied droit du patient. Les zones traitées par la chlorméthine n'étaient précisées. Au 16 février 2015, le traitement par la chlorméthine était en cours, avec évolution inconnue de l'effet indésirable.

Aucune grossesse ou suspicion de grossesse n'a été rapportée au cours de la période de ce rapport.
Aucune exposition accidentelle de tiers n'a été rapportée sur la période.

Conclusion

Depuis la mise à disposition en France de Valchlor™ (chlorméthine) dans le cadre de l'ATU nominative, les effets indésirables rapportés pendant la période de ce rapport sont des effets attendus. L'analyse de l'ensemble des données disponibles n'a pas identifié d'élément nouveau pouvant remettre en cause le profil de sécurité de Valchlor, ni la balance bénéfice-risque.