

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 3 CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 mars 2019 au 21 septembre 2019

I. Introduction

CYTOTECT CP Biotest 100 U/ml, solution pour perfusion est disponible en France depuis septembre 2014 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) comprenant des formulaires de suivi a par la suite été mis en place le 12 mars 2018. La première ATU dans le cadre du PUT a été octroyée le 22 mars 2018.

Dans le cadre de cette ATU nominative, le traitement par Cytotect CP Biotest est évalué au cas par cas dans les situations d'impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles) en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus ou en traitement d'une infection à cytomégalovirus.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

II.1.a/ *sur la période considérée*

Sur la période considérée, au total :

- 15 centres incluant 25 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 28 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; tous étaient adultes.
- 8 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 28,6% des demandes de traitement). Ils ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 28 patients inclus :

- Plus d'hommes que de femmes (52,2% versus 47,8%) avec un âge médian de 56 ans [34-78].
- 23 ont été transplantés. Les organes transplantés étaient : poumon (43,5%), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 34,8%), rein (13%), cœur (4,3%) ou foie (4,3%).
- Pour 5 patients, le contexte de traitement n'a pas été documenté.

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était d'environ 14 mois en organe solide (pas de donnée pour les CSH).

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (63,2%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (68,2%) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (30%).

Sur les 28 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 5 patients ou le traitement de l'infection à CMV pour 18 patients (l'objectif était non documenté pour 5 patients).

Concernant les 8 patients confirmés traités avec des données de suivi disponibles :

La durée médiane de suivi était de 41,5 jours. L'objectif de traitement était la prévention pour 3 patients ou le traitement pour 4 patients de l'infection à CMV (l'objectif était non documenté pour 1 patient).

La réponse clinique / virologique des patients en traitement préventif était : complète pour 1 patient (33,3%) et partielle pour 2 patients (66,7%). Pour ces 3 patients, des valeurs inférieures à 1000 UI/ml de virus dans le sang ont été détecté. Les praticiens ont jugé que cela ne nécessitait pas un changement de prise en charge et ont continué le traitement préventif par Cytotect CP.

La réponse clinique / virologique des patients en traitement de l'infection à CMV était : complète (disparition de tous les signes liés au CMV) pour 2 patients (50%) et partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 2 patients (50%).

II.1.b/ en cumulé

Depuis le début de l'ATU nominative en septembre 2014 :

- 251 ATU nominatives de Cytotect CP Biotest ont été octroyées en France.

Depuis la mise en place du PUT (mars 2018) :

- 107 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 93 adultes, 1 adolescent et 2 enfants (l'âge était non documenté pour 11 patients).
- 53 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 49,5% des demandes de traitement). Parmi eux :
 - o 16 patients ont arrêté le traitement [12 en accord avec le schéma thérapeutique, 2 en raison d'une efficacité insuffisante, un en raison d'un effet indésirable (insuffisance rénale aiguë) et un en raison d'une charge virale négative et d'une majoration d'une insuffisance rénale préexistante].
 - o 37 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 107 patients inclus :

55,2% d'hommes, 44,8% de femmes (l'information était manquante pour 11 patients), avec un âge médian de 53,5 ans [1-81]. Sur les données recueillies, 93 patients étaient transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 37,6%), poumon (29%), rein (22,6%), cœur (4,3%), foie (4,3 %), foie/poumon (1,1 %) ou cœur/poumon

(1,1 %). 49 patients avaient des signes cliniques de maladie à CMV (soit 53,3%). Le délai médian entre la transplantation d'organe et l'initiation du traitement par Cytotect CP était d'environ 3 mois en CSH et 12 mois en organe solide.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (67,8%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (75,9%) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (43,7%). L'objectif de traitement était la prévention (15,6%) ou le traitement (84,4%) de l'infection à CMV (l'objectif était non documenté pour 11 patients).

Concernant les 53 patients confirmés traités :

- Lorsque l'objectif était la prévention de l'infection à CMV, le Cytotect CP a permis la prévention de l'infection à CMV chez 8/11 patients (soit 72,7%).
Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes : pas de réactivation pour 8 patients (72,7%), 2 patients ont réactivé (18,2%) et pour 1 patient la réponse était non évaluable (9,1%).
- Lorsque l'objectif était le traitement de l'infection à CMV, Cytotect CP a permis une réponse (complète ou partielle) de la charge virale du CMV chez 26/35 patients (soit 74,3%).
La réponse clinique / virologique des patients en traitement de l'infection à CMV était les suivantes : complète pour 13 patients (37,1%), partielle pour 13 patients (37,1%), stable pour 6 patients (17,1%), en progression pour 1 patient (2,9%) et non évaluable pour 2 patients (5,7%).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ sur la période considérée

En France :

Aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté.

A l'international :

Au cours de la période couverte par ce rapport, 28 EI chez 12 patients ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest en dehors de la France. 8 étaient considérés comme graves : hépatite C aiguë (1), hémolyse (1), nausée (1), vomissement (1), frissons (2), médicament inefficace pour un usage non approuvé (1), diminution de la saturation en oxygène (1).

II.2.b/ en cumulé

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 septembre 2019, 10 cas de pharmacovigilance (9 EI graves et 4 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 10 cas, 6 étaient considérés comme graves : 1 cas de maladie chronique intestinale du greffon contre l'hôte et affection aggravée (non relié), 2 cas d'insuffisance rénale aiguë (reliés), 1 cas de créatinine sanguine augmentée et inefficacité médicamenteuse (possiblement relié), 1 cas d'anémie hémolytique et d'insuffisance médullaire (non relié) et 1 cas d'insuffisance rénale (non relié).

A l'international :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 septembre 2019, 69 effets indésirables ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Vingt-quatre (34,8%) effets étaient graves avec signalement de 2 cas avec une évolution fatale (1 choc cardiogénique avec myocardite infectieuse chez un nourrisson de 46 jours, 1 hépatite virale C chez une enfant de 3 ans) et considérés comme non reliés au Cytotect CP Biotest par le notificateur.

Conclusion

Sur la base des données recueillies sur la période couverte par ce 3^{ème} rapport de surveillance de l'ATU nominative protocolisée de Cytotect CP Biotest, il n'a pas été identifié de nouveau signal de sécurité pour cette spécialité. Aucune modification du PUT, de la note d'information médecin ou patient n'est jugée nécessaire.

Le rapport bénéfice/risque de Cytotect CP Biotest reste inchangé.