

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 5 CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 mars 2020 au 21 septembre 2020

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 :

- 19 centres incluant 29 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 31 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; tous étaient adultes.
- 15 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 48,4% des demandes de traitement) :
 - o 2 patients ont arrêté leur traitement [1 pour efficacité insuffisante et 1 pour effet indésirable (thrombose veineuse profonde)] ;
 - o 13 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 31 patients inclus :

- Plus d'hommes que de femmes (69% versus 31%) avec un âge médian de 46 ans [19-77] (l'information était manquante pour 13 patients).
- 28 ont été transplantés. Les organes transplantés étaient : poumon (42,9%), rein (38,1%), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 25%), cœur (14,3%) ou foie/poumon (4,8%).

- Une patiente non transplantée a reçu le traitement dans un contexte de colite à CMV au cours de sa grossesse.

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 9,7 mois pour les organes solides et 4,1 mois pour les CSH.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (61,5%), de résistance à un ou plusieurs antiviraux (46,4%) et/ou d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (44,4%).

Sur les 31 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 3 patients ou le traitement de l'infection/la maladie à CMV pour 26 patients.

Concernant les 15 patients confirmés traités avec des données de suivi disponibles :

La durée médiane de suivi était de 32 jours (8 – 218). L'objectif de traitement était la prévention pour 2 patients ou le traitement pour 13 patients de l'infection à CMV.

Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes : « pas de réactivation du CMV » pour un patient (50%) et « réactivation du CMV » pour l'autre (50%).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète (disparition de tous les signes liés au CMV) pour 3 patients (25%), partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 4 patients (33,3%), progression pour 4 patients (33,3%) et stable pour 1 patient (8,3%).

II.1.b/ en cumulé

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

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

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

- 51 centres incluant 127 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative.
- 175 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 159 adultes, 1 adolescent et 2 enfants (l'âge est non documenté pour 13 patients).
- 108 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 61,7% des demandes de traitement).
 - o 48 patients ont arrêté leur traitement [29 en accord avec le schéma thérapeutique, 9 pour efficacité insuffisante, 5 pour décès non relié au Cytotect CP, 2 pour effet indésirable (insuffisance rénale aiguë et thrombose veineuse profonde), 1 pour maladie du greffon contre l'hôte aiguë résistante aux corticoïdes et 1 pour charge virale négative et majoration d'une insuffisance rénale préexistante].

- 60 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 175 patients inclus :

59,3% d'hommes et 40,7% de femmes avec un âge médian de 55 ans [1-81] (l'information était manquante pour 13 patients). Sur les données recueillies, 155 patients étaient transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de CSH (34,2%), poumon (27,1%), rein (25,8%), cœur (5,8%), foie (4,5%), foie/poumon (1,3%), foie/rein (0,6%) ou cœur/poumon (0,6%). 74 patients avaient des signes cliniques de maladie à CMV (soit 50,7%). Le délai médian entre la transplantation d'organe et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 3,7 mois pour les CSH et 11,9 mois pour les organes solides.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (64,1%), de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (64,6%), et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (50,3%). L'objectif de traitement était la prévention (13%) ou le traitement (87%) de l'infection/maladie à CMV (l'objectif était non documenté pour 13 patients).

Concernant les 108 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 14 des 19 patients traités (soit 73,7%).
Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes : pas de réactivation pour 14 patients (73,7%), 3 patients ont réactivé (15,8%) et pour 2 patients la réponse était non évaluable (10,5%).
- 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 52 des 85 patients traités (soit 66,7% ; réponse non documentée pour 7 patients).
Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète pour 29 patients (37,2%), partielle pour 23 patients (29,5%), stable pour 13 patients (16,7%), en progression pour 8 patients (10,2%) et non évaluable pour 5 patients (6,4%).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ sur la période considérée

En France :

Un cas grave a été rapporté avec un effet indésirable (thrombose veineuse profonde survenue deux mois après le début du traitement par Cytotect CP et 21 jours après la dernière administration chez un patient soixantenaire avec antécédents de troubles bipolaires,

adénocarcinome, mélanome et fibrillation auriculaire) et ayant motivé l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un effet listé dans le RCP.

A l'international : aucun effet indésirable n'a été rapporté.

II.2.b/ en cumulé

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 septembre 2020, 12 cas de pharmacovigilance (10 EI graves et 5 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 12 cas, 7 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 (peut-être relié), 1 cas d'anémie hémolytique et d'insuffisance médullaire (non relié), 1 cas d'insuffisance rénale (non relié) et 1 cas de thrombose veineuse profonde (considéré comme peut-être relié par le notificateur).

A l'international :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 septembre 2020, 32 cas de pharmacovigilance (36 EI graves et 44 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 32 cas, 13 étaient considérés comme graves dont 4 d'évolution fatale (1 choc cardiogénique avec myocardite infectieuse chez un nourrisson de 46 jours, 1 hépatite virale C chez un enfant de 3 ans, un cas de sepsis et insuffisance cardiaque chez un nouveau-né et un syndrome CMV, une myocardite à toxoplasme et insuffisance rénale chez un homme de 51 ans) et considérés comme probablement pas reliés ou non reliés au Cytotect CP Biotest par le notificateur.

Conclusion

Sur la base des données recueillies sur la période couverte par ce 5^{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.