

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 6

CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 septembre 2020 au 21 mars 2021

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 :

- 22 centres incluant 27 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 29 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 15 adultes, 11 adolescents et 2 enfants.
- 8 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 27,6% des demandes de traitement) :
 - o 1 patient a arrêté son traitement en raison d'une PCR négative ;
 - o 7 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 29 patients inclus :

- Plus d'hommes que de femmes (60% versus 40%) avec un âge médian de 50,5 ans [0-77] (l'information était manquante pour 9 patients).
- 18 ont été transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 27,8%), rein (27,8%), poumon (22,2%), cœur (16,7%) ou foie/poumon (5,5%).

- 2 patients non transplantés ont reçu le traitement dans un contexte d'immunodéficience combinée sévère / infection primaire à CMV avec méningite à CMV ainsi qu'une maladie pulmonaire interstitielle pour l'un et dans un contexte d'infection à VIH pour l'autre.

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 9,2 mois pour les organes solides et 4,0 mois pour les CSH.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (62,5%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (62,5%) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (50%).

Sur les 29 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 2 patients ou le traitement de l'infection/la maladie à CMV pour 18 patients. L'information n'était pas connue pour 9 patients.

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

La durée médiane de suivi était de 15,5 jours (0 – 71). L'objectif de traitement était la prévention pour 2 patients ou le traitement pour 6 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%) (réponse non connue pour 1 patient).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 3 patients (75%) et stable pour 1 patient (25%).

II.1.b/ en cumulé

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

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

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

- 58 centres incluant 150 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative.
- 204 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 175 adultes, 4 adolescents et 4 enfants (l'âge est non documenté pour 21 patients).
- 117 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 57,3% des demandes de traitement).
 - o 49 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, 1 pour charge

virale négative et majoration d'une insuffisance rénale préexistante et 1 pour PCR négative].

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

Concernant les 204 patients inclus :

56,8% d'hommes et 43,2% de femmes avec un âge médian de 55 ans [0-81] (l'information était manquante pour 21 patients). Sur les données recueillies, 174 patients étaient transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de CSH (33,3%), poumon (27,0%), rein (25,9%), cœur (6,9%), foie (4,0%), foie/poumon (1,7%), foie/rein (0,6%) ou cœur/poumon (0,6%). 86 patients avaient des signes cliniques de maladie à CMV (soit 52,4%). 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 de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (64,4%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (63,4%), et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (50%). L'objectif de traitement était la prévention (14%) ou le traitement (86%) de l'infection/maladie à CMV (l'objectif était non documenté pour 18 patients).

Concernant les 117 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 16 des 23 patients traités (soit 72,7% ; réponse non documentée pour 1 patient).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes : pas de réactivation pour 16 patients (72,7%), 4 patients ont réactivé (18,2%) et pour 2 patients 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 63 des 92 patients traités (soit 74,1% ; réponse non documentée pour 7 patients).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète pour 34 patients (40%), partielle pour 29 patients (34,1%), stable pour 11 patients (12,9%), en progression pour 7 patients (8,2%) et non évaluable pour 4 patients (4,7%).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ sur la période considérée

En France :

Un cas grave a été rapporté avec 2 effets indésirables (paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique survenues 4,5 mois après le début d'un traitement par Cytotect CP chez un patient soixantenaire avec nombreux antécédents). Compte-tenu de l'absence d'évolution à l'arrêt et des antécédents du patient, la causalité du Cytotect CP dans la survenue de ce cas n'est pas clairement établie.

A l'international : 9 effets indésirables (4 cas) ont été rapporté dont 4 graves et aucun d'évolution fatale (neutropénie, thrombopénie, insuffisance rénale et inefficacité médicamenteuse).

II.2.b/ en cumulé

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 septembre 2020, 13 cas de pharmacovigilance (12 EI graves et 6 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 13 cas, 8 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 (non relié), 1 cas d'anémie hémolytique et d'insuffisance médullaire (non relié), 1 cas d'insuffisance rénale (non relié), 1 cas de thrombose veineuse profonde (peut-être relié) et 1 cas de paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique (non relié).

A l'international :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 mars 2021, 46 cas de pharmacovigilance (50 EI graves et 49 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 46 cas, 25 étaient considérés comme graves dont 4 d'évolution fatale (1 choc cardiogénique avec myocardite infectieuse chez un nourrisson de 46 jours, 1 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, 1 cas de la littérature rapportant une inefficacité médicamenteuse dans une indication non approuvée chez une femme enceinte traitée par Cytotect CP Biotest et dont le fœtus est mort) 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 6^{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.