

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 7 CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 mars 2021 au 21 septembre 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 :

- 11 centres incluant 14 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 16 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ;
- 3 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 18,8 % des demandes de traitement) : ils ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 16 patients inclus :

- 73,3 % de femmes et 26,7 % d'hommes avec un âge médian de 58 ans [1 -74] (l'information était manquante pour 1 patient).
- 15 ont été transplantés et l'information était manquante pour un patient. Les organes transplantés étaient : poumon (46,7 %), rein (40 %) ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 13,3 %).

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 1,2 ans pour les organes solides (pas de données rapportées pour les CSH).

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de résistance à un ou plusieurs antiviraux (60 %), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (58,3 %) et/ou de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (53,8 %).

Sur les 16 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 4 patients ou le traitement de l'infection/la maladie à CMV pour 11 patients. L'information n'était pas connue pour 1 patient.

Concernant les 3 patients confirmés traités avec des données de suivi disponibles :

La durée médiane de suivi était de 20 jours (0 – 58). L'objectif de traitement était la prévention pour 1 patient ou le traitement pour 2 patients de l'infection à CMV.

La réponse clinique / virologique du patient en prévention de l'infection à CMV était : « pas de réactivation du CMV ».

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 1 patient (50 %) et progression pour 1 patient (50 %).

### *II.1.b/ en cumulé*

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

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

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

- 59 centres incluant 155 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative.
- 220 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 190 adultes, 4 adolescents et 6 enfants (l'âge est non documenté pour 20 patients).
- 133 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 57,3% des demandes de traitement).
  - o 63 patients ont arrêté leur traitement [40 en accord avec le schéma thérapeutique, 9 pour efficacité insuffisante, 6 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 / majoration d'une insuffisance rénale préexistante, 1 pour PCR négative, 1 pour efficacité insuffisante / maladie à CMV et 1 pour efficacité insuffisante / arrêt avant l'accouchement].
  - o 70 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 220 patients inclus :

54,5 % d'hommes et 45,5 % de femmes avec un âge médian de 55 ans [0 – 80] (l'information était manquante pour 20 patients). Sur les données recueillies, 191 patients étaient transplantés. Les

organes transplantés étaient : allogreffe de CSH (31,9 %), poumon (28,3 %), rein (26,7 %), cœur (6,3 %), foie (4,2 %), foie/poumon (1,6 %), foie/rein (0,5 %) ou cœur/poumon (0,5 %). 96 patients (53,6 %) avaient des signes cliniques de maladie à CMV. Le délai médian entre la transplantation d'organe et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 3,8 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 (62,9 %), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (62,9 %), et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (50,8 %). L'objectif de traitement était la prévention (16,3 %) ou le traitement (83,7 %) de l'infection/maladie à CMV (l'objectif était non documenté pour 12 patients).

Concernant les 133 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 23 des 29 patients traités (soit 79,3 % ; 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 23 patients (79,3 %), 4 patients ont réactivé (13,8 %) et pour 1 patient la réponse était non évaluable (3,4 %).

- 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 74 des 104 patients traités (soit 71,2 % ; réponse non documentée pour 3 patients).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète pour 40 patients (38,5 %), partielle pour 34 patients (32,7 %), stable pour 9 patients (8,7 %), en progression pour 10 patients (9,6 %) et non évaluable pour 8 patients (7,7 %).

## *II.2. Données de pharmacovigilance*

### *II.2.a/ sur la période considérée*

En France :

Un cas grave d'évolution fatale a été rapporté avec 1 effet indésirable (échec de traitement chez un patient quarantenaire ayant motivé l'arrêt du traitement, le patient est décédé 4 mois plus tard dans un contexte de mucormycose).

A l'international : 2 cas d'effets indésirables dont 1 grave ont été rapportés (augmentation de la charge virale). Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté sur la période.

### *II.2.b/ en cumulé*

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 septembre 2021, 14 cas de pharmacovigilance (13 EI graves et 6 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 14 cas, 9 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), 1 cas de paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique (non relié) et 1 cas d'échec de traitement d'évolution fatale (relié).

A l'international :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 septembre 2021, 48 cas de pharmacovigilance (51 EI graves et 50 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 48 cas, 26 étaient considérés comme graves dont 4 d'évolution fatale (1 choc cardiogénique avec myocardite infectieuse chez un nourrisson de 46 jours, 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, 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 7<sup>ème</sup> 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.