

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

## RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 8

### CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 septembre 2021 au 21 mars 2022

#### **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 :

- 21 centres incluant 35 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 41 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 27 adultes, 1 adolescent (entre 12 et 17 ans) et 1 enfant (moins de 12 ans) (information manquante pour 12 patients).
- 9 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 22 % des demandes de traitement).

Concernant les 41 patients inclus :

- 57,1 % d'hommes et 42,9 % de femmes avec un âge médian de 57 ans [5 -77] (information manquante pour 12 patients).
- 27 ont été transplantés (65,9 %), 2 n'ont pas été transplantés (4,9 %) et l'information était manquante pour 12 patients (29,3 %). Les 2 patients non transplantés recevaient le Cytotect CP Biotest dans le contexte d'APDS 2 (syndrome de PI3K delta activé) avec maladie de Hodgkin pour l'un et dermatomyosite / anti MDRS / immunodépression profonde / maladie à CMV pour l'autre. Les organes transplantés étaient : rein (55,6 %),

poumon (18,5 %), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 11,1 %), cœur (7,4 %), cœur et rein (3,7 %) et poumon et rein (3,7 %).

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

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de résistance à un ou plusieurs antiviraux (72 %), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (45,5 %) et/ou de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (22,7 %).

Sur les 41 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 7 patients ou le traitement de l'infection/la maladie à CMV pour 21 patients. L'information n'était pas connue pour 13 patients.

Concernant les 9 patients confirmés traités avec des données de suivi disponibles :

La durée médiane de suivi était de 16 jours (15 – 20). L'objectif de traitement était la prévention pour 3 patients ou le traitement pour 5 patients de l'infection à CMV (1 donnée manquante [DM]).

La réponse clinique / virologique des 2 patients 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 : complète (disparition de tous les signes liés au CMV) pour 1 patient (20 %), partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 1 patient (20 %), stable (absence de réponse ou de progression) pour 2 patients (40 %) et non évaluable pour 1 patient (20 %).

### *II.1.b/ en cumulé*

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

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

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

- 63 centres incluant 182 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative.
- 261 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 217 adultes, 7 enfants et 5 adolescents (l'âge était non documenté pour 32 patients).
- 143 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 54,8 % 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 avec accouchement, 1 pour raison inconnue].

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

Concernant les 261 patients inclus :

54,8 % d'hommes et 45,2 % de femmes avec un âge médian de 55 ans [0 – 81] (information manquante pour 32 patients). Sur les données recueillies, 218 patients étaient transplantés (83,5 %), 12 n'ont pas été transplantés (4,6 %) et l'information était manquante pour 31 patients (11,9 %). Les 12 patients non transplantés recevaient le Cytotect CP Biotest dans le contexte de réactivation du CMV et récurrence de PTI / déficit primaire avec hypogammaglobulinémie (1 patient), de colite à CMV chez une femme enceinte (1 patient), d'infection congénitale à CMV (3 patients), de syndrome de détresse respiratoire aiguë (1 patient), d'immunodéficience primaire sévère (2 patients), de lymphome de Hodgkin (1 patient), d'APDS 2 avec maladie de Hodgkin (1 patient), d'infection à VIH (1 patient) et dermatomyosite / anti MDRS / immunodépression profonde / maladie à CMV (1 patient). Les organes transplantés étaient : rein (30,3 %), allogreffe de CSH (29,4 %), poumon (27,1 %), cœur (6,4 %), foie (3,7 %), foie/poumon (1,4 %), cœur/rein (0,5 %), poumon/rein (0,5 %), foie/rein (0,5 %) ou cœur/poumon (0,5 %). 113 patients (56,2 % ; 60 DM) 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 12,1 mois pour les organes solides.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (61 %), de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (58,5 %) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (53,2 %). L'objectif de traitement était la prévention (n=41, 17,5 %) ou le traitement (n=193, 82,5 %) de l'infection/maladie à CMV (objectif non documenté pour 27 patients).

Concernant les 143 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 26 des 32 patients traités (soit 81,3 % ; 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 26 patients (81,3 %), 4 patients ont réactivé (12,5 %) et pour 1 patient la réponse était non évaluable (3,1 %).

- 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 75 des 110 patients traités (soit 68,2 % ; réponse non documentée pour 3 patients).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète pour 41 patients (37,3 %), partielle pour 34 patients (30,9

%), stable pour 12 patients (10,9 %), en progression pour 10 patients (9,1 %) et non évaluable pour 10 patients (9,1 %).

## II.2. Données de pharmacovigilance

### II.2.a/ sur la période considérée

En France :

Trois cas ont été rapportés : 1 non grave (Prurit) et 2 graves (dont un cas d'évolution fatale).

- Un cas grave a rapporté un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) chez une patiente de 30 ans, 5 jours après l'initiation du traitement par Cytotect CP et 1 jour après la dernière administration. L'événement s'est résolu sous traitement symptomatique. Le notificateur a considéré l'événement comme relié au traitement.
- Un cas grave d'évolution fatale a rapporté un état de choc réfractaire, une hémorragie intra alvéolaire et un arrêt cardiaque chez une patiente de 23 ans. La patiente, hospitalisée pour détresse respiratoire aiguë secondaire à une pneumopathie à CMV avec défaillance multi-organes, a reçu une administration de Cytotect CP. Elle a présenté, un jour plus tard, un état de choc réfractaire compliqué d'un arrêt cardiaque. Le notificateur n'a pas évalué la causalité. Le laboratoire a considéré les événements rapportés comme probablement non reliés.

A l'international : 5 cas (avec 10 évènements indésirables) ont été rapportés dont 3 graves et aucun d'évolution fatale.

Concernant les cas graves, il s'agit d'un cas d'une infection à CMV congénitale avec lésions cérébrales congénitales et de 2 cas d'inefficacité thérapeutique dans le cadre d'une indication non validée.

### II.2.b/ en cumulé

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 mars 2022, 17 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 17 cas, 11 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 (possiblement relié), 1 cas de paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique (non relié), 1 cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (relié), 1 cas d'échec thérapeutique (relié) et un cas d'hémorragie alvéolaire avec choc réfractaire (non relié).

Parmi les 11 cas graves, 2 étaient d'évolution fatale :

- 1 cas d'échec de traitement chez un patient de 40 ans traité par Cytotect CP 3 jours après l'arrêt des agents virostatiques. Le médecin a arrêté le traitement après 2 semaines ; la charge virale étant passée de 8700 copies/mL à 26000 copies/mL. 4 mois et 21 jours après l'arrêt du traitement, le patient est décédé en raison d'une mucormycose (relié).
- 1 cas de choc réfractaire, hémorragie alvéolaire, utilisation dans une indication non approuvée par le document de référence et arrêt cardio-respiratoire (probablement non relié) (cf section II.2.a).

A l'international / en dehors de la France :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 mars 2022, 52 cas de pharmacovigilance (52 EI graves et 53 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 52 cas, 28 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, 1 cas de myocardite à toxoplasme et insuffisance rénale chez un homme de 51 ans et 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 8<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.

A noter, un premier cas de PRES syndrome au niveau national est rapporté sur la période.

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