
Résumé de rapport de synthèse n°10

Autorisation d'accès compassionnel [Cytotect CP Biotest 100 U/ml, solution pour perfusion]

Période du 22 septembre 2022 au 21 mars 2023

1- 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. Depuis juillet 2021, les ATU nominatives sont renommées autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Dans le cadre de cette AAC, 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.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période considérée :

- 29 patients ont été inclus dans l'AAC (validés par l'ANSM).
- 9 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les formulaires de suivi reçus.

Depuis le début de l'AAC :

- 328 patients ont été inclus dans l'AAC (validés par l'ANSM).
- 186 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les formulaires de suivi reçus.

Caractéristiques générales des patients

Concernant les 328 patients inclus dans l'AAC, il y avait plus d'hommes que de femmes [55,8 % versus 44,2 % ; 61 données manquantes (DM)] avec un sex ratio de 1,3. L'âge médian était de 55 ans (2 – 83) (60 DM) : 253 adultes, 6 adolescents (≥ 12 ans < 18 ans) et 9 enfants (< 12 ans).

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période n°10 : 22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)	Total (N=328)
Sexe	Homme	7 (58.3%)	149 (55.8%)
	Femme	5 (41.7%)	118 (44.2%)
	Manquant	17	61
Age (ans)	N	13	268
	Moyenne \pm ET	55.2 \pm 21.6	51.2 \pm 18.1
	Médiane	67.0	55.0
	Min. ; Max.	12 ; 78	2 ; 83
	Manquant	16	60
Age (par classe)	Adolescent	1 (7.7%)	6 (2.2%)
	Adulte	12 (92.3%)	253 (94.4%)
	Enfant	0 (0%)	9 (3.4%)
	Manquant	16	60

Caractéristiques de la maladie

Au cours de la période considérée, parmi les 29 patients inclus, 13 étaient transplantés (16 DM). Parmi les 328 patients inclus dans l'AAC, 255 patients étaient transplantés (94,4 %) et 15 n'étaient pas transplantés (5,6 %) (58 DM). Les 15 patients non transplantés recevaient le traitement dans le contexte de de réactivation du CMV et récurrence de purpura thrombopénique immunologique (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 (syndrome de PI3K delta activé) avec maladie de Hodgkin (1 patient), d'infection à VIH (3 patients dont 2 au stade SIDA), de dermatomyosite / anti MDRS / immunodépression profonde / maladie à CMV (1 patient) et d'un myélome multiple en progression (1 patient).

Tableau 2: Nombre de patients inclus selon l'organe transplanté reçu (% excluant les DM)

Transplantation	Période n°10 : 22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)	Total (N=328)
Oui	13 (100%)	255 (94.4%)
Non	0 (0%)	15 (5.6%)
Manquant	16	58
Organes transplantés reçus		
	N=13	N=255
Rein	7 (58.3%)	81 (31.9%)
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)	2 (16.7%)	72 (28.2%)
<i>Sang périphérique</i>	2 (100%)	43 (60.6%)
<i>Moelle osseuse</i>		23 (32.4%)
<i>Sang de cordon</i>		5 (7.0%)
<i>Information manquante</i>		1
Poumon	2 (16.7%)	69 (27.2%)
Cœur	1 (8.3%)	15 (5.9%)
Foie		8 (3.1%)
Foie / poumon		3 (1.2%)
Cœur / rein		2 (0.8%)
Poumon / rein		2 (0.8%)
Foie / rein		1 (0.4%)
Cœur / poumon		1 (0.4%)
Manquant	1	1

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 1an [min : 0 – max : 19,1] pour les organes solides et 0,3 an [min : 0,1 – max : 3,0] pour les CSH.

130 patients (56 % ; 96 DM) avaient des signes cliniques de maladie à CMV.

Tableau 3: Description de l'infection à CMV (% excluant les DM)

Variables		Période n°10 : 22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)	Total (N=328)
Délai entre la première réactivation virale et l'initiation de traitement (ans)	N	5	152
	Moyenne ± ET	0.97 ± 1.28	0.87 ± 2.17

Variables	Période n°10 :		Total (N=328)
	22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)		
	Médiane	0.42	0.35
	Min. ; Max.	0.32 ; 3.26	0.01 ; 23.12
	Manquant	24	176
Nombre d'épisodes de réactivation virale (à ce jour)	N	9	213
	Moyenne ± ET	1.8 ± 0.7	2.1 ± 1.5
	Médiane	2.0	2.0
	Min. ; Max.	1 ; 3	0 ; 15
	Manquant	20	115
Charge virale CMV (si disponible)	N	12	234
	Moyenne ± ET	100515.8 ± 165279.0	175213.0 ± 658067.4
	Médiane	45914.5	6110.5
	Min. ; Max.	37 ; 581395	0 ; 5609706
	Manquant	17	94
Age du patient à la réactivation virale	N	5	153
	Moyenne ± ET	48.6 ± 22.9	49.1 ± 17.8
	Médiane	49.0	54.0
	Min. ; Max.	11 ; 68	0 ; 82
	Manquant	24	175
Délai entre la première réactivation virale et la transplantation	N	10	216
	Moyenne ± ET	30.92 ± 73.86	12.44 ± 30.40
	Médiane	6.63	3.99
	Min. ; Max.	0.66 ; 240.16	0.1 ; 240.16
	Manquant	19	112
Signes cliniques de la maladie à CMV	Non	5 (45.5%)	102 (44%)
	Oui	6 (54.5%)	130 (56%)
	Manquant	18	96

Les raisons de prescription de Cytotect CP Biotest sont présentées dans le tableau suivant (plusieurs raisons par patient sont possibles).

Table 1: Raisons de prescription de Cytotect CP Biotest

Variables	Période n°10 :		Total (N=328)
	22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)		
Résistance à un ou plusieurs antiviraux	Non	1 (7.7%)	113 (44.5%)
	Oui	12 (92.3%)	141 (55.5%)

Variables		Période n°10 :	
		22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)	Total (N=328)
	Manquant	16	76
Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux	Non	1 (14.3%)	93 (40.1%)
	Oui	6 (85.7%)	139 (59.9%)
	Manquant	22	98
Contre-indications à un ou plusieurs antiviraux	Non	5 (71.4%)	99 (42.7%)
	Oui	2 (28.6%)	133 (57.3%)
	Manquant	22	98

Concernant l'ensemble des patients inclus dans l'AAC, Cytotect CP Biotest a plus souvent été utilisé pour le traitement de l'infection/la maladie à CMV (78,9 %) que la prévention (21,1 %). Pour la moitié des patients (70 DM), le traitement par Cytotect CP Biotest était prévu en association avec un autre traitement anti-CMV.

Tableau 4: Objectifs de traitement et association prévue

Variables		Période n°10 :	
		22SEP2022 - 21MAR2023 (N=29)	Total (N=328)
Objectifs de traitement	Prévention	2 (15.4%)	58 (21.1%)
	Traitement de l'infection à CMV	9 (69.2%)	175 (63.6%)
	Traitement de l'infection à CMV + Traitement de la maladie à CMV	0 (0%)	2 (0.7%)
	Traitement de la maladie à CMV	2 (15.4%)	40 (14.5%)
	Manquant	16	53
Association de traitement	Non	4 (30.8%)	125 (48.1%)
	Oui	9 (69.2%)	135 (51.9%)
	Manquant	16	70

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 23 centres incluant 28 médecins ont participé à l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 67 centres incluant 220 médecins ont participé à l'AAC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Ile-de-France (90 patients ; 27,4 %), suivi de la région Rhône-Alpes (31 patients ; 9,5 %) et la région Pays de la Loire (30 patients ; 9,1 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

186 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi / arrêt de traitement reçues.

102 patients ont arrêté leur traitement :

- 63 en accord avec le schéma thérapeutique,
- 14 pour décès non relié au Cytotect CP,
- 13 pour une efficacité insuffisante,
- 2 pour effet indésirable (insuffisance rénale aiguë et thrombose veineuse profonde),
- 2 pour efficacité insuffisante et infection ou maladie à CMV,
- 1 pour efficacité insuffisante et arrêt avant accouchement,
- 1 pour infection ou maladie à CMV,
- 1 pour charge virale indétectable et majoration d'une insuffisance rénale préexistante,
- 1 pour efficacité insuffisante et décès non relié au Cytotect CP,
- 1 pour test CMV positif,
- 1 pour difficultés d'injection chez un patient avec des troubles cognitifs,
- 1 pour maladie du greffon contre hôte aiguë résistante aux corticoïdes,
- 1 pour raison inconnue.

c. Données d'efficacité

Depuis le début de l'AAC, parmi les 186 patients exposés, l'objectif de traitement était la prévention pour 53 patients (28,5 %), le traitement de l'infection ou la maladie à CMV pour 126 patients (67,7 %) et pour 7 patients (3,8 %), l'information était manquante.

Prévention de l'infection à CMV

Lorsque l'objectif était la prévention de l'infection à CMV, le Cytotect CP Biotest a permis la prévention de l'infection à CMV chez 34 patients (64,2 %). L'infection à CMV n'a pas été prévenue chez 5 patients (9,4 %). Pour 1 patient, la réponse était non évaluable. La réponse était non documentée pour 13 patients.

Les réponses cliniques / virologiques au traitement étaient :

- Pas de réactivation du CMV : 34 patients (64,2 %) (réponses complètes, partielles et stable ajoutées ici) ;
- Réactivation du CMV : 5 patients (9,4 %) (progression ajoutée ici) ;
- Non évaluable : 1 patient (1,9 %) ;
- Information manquante : 13 patients (24,5 %).

Traitement de l'infection à CMV

Lorsque l'objectif était le traitement de l'infection à CMV, le Cytotect CP Biotest a permis une réponse (complète ou partielle) de la charge virale du CMV chez 87 patients (69,0 %). Aucune amélioration de l'infection (stable ou progression) n'a été observée chez 24 patients (19,0 %).

Pour 10 patients, la réponse était non évaluable. La réponse était non documentée pour 5 patients.

Les réponses cliniques / virologiques au traitement étaient :

- Complète : 48 patients (38,1 %) ;
- Partielle : 39 patients (31,0 %) ;
- Stable : 15 patients (11,9 %) ;
- Progression : 9 patients (7,1 %) ;
- Non évaluable : 10 patients (7,9 %) ;
- Information manquante : 5 patients (4,0 %).

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Un cas grave de pharmacovigilance a été rapporté concernant Cytotect CP Biotest : 1 cas de frissons et fièvre chez une patiente de 56 ans pendant une perfusion of Cytotect CP Biotest. 40 minutes après le début de la perfusion, la patiente a présenté des frissons non associés à une hyperthermie. La perfusion de Cytotect CP Biotest a été interrompue. Une heure après le début de la perfusion, la patiente a présenté une hyperthermie à 39,6 °C. La patiente a été traitée par méthylprednisolone et les événements se sont résolus 10 minutes plus tard. Le cas est considéré comme grave en raison de l'hospitalisation de la patiente pour surveillance.

Aucun effet indésirable conduisant à une interruption de traitement, aucun cas d'évolution fatale, aucun cas d'exposition au cours de la grossesse / l'allaitement et aucune situation spéciale n'ont été rapportés.

Données cumulées

Depuis le début de l'AAC, 18 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant Cytotect CP Biotest. Parmi ces 18 cas, 12 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) et 1 cas de frissons et fièvre (relié).

Parmi les 12 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, et arrêt cardio-respiratoire 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 (probablement non relié).

Effet(s) indésirable(s) (EI) ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement (autre que décès)

Depuis le début de l'AAC, 7 cas d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables et un cas de réduction de dose ont été rapportés.

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement sont les suivants : insuffisance rénale aiguë (2 PTs), thrombose veineuse profonde (1), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (1), frissons (1), neuropathie périphérique sensorielle (1), paresthésie (1), anémie hémolytique (1), insuffisance médullaire (1).

L'effet indésirable ayant conduit à la réduction de dose était l'hypotension.

Exposition au cours de la grossesse / allaitement

3 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés : 1 cas perdu de vue, 1 cas avec naissance d'un nourrisson en bonne santé et le dernier avec naissance d'un nourrisson présentant une anomalie congénitale détectée à l'échographie morphologique avant l'administration du Cytotect CP.

Situations spéciales avec ou sans effet indésirable

Depuis le début de l'AAC, une erreur médicamenteuse sans effet indésirable a été rapportée : un patient a accidentellement reçu 100 mL au lieu de 160 mL. Ce sous dosage était considéré comme non relié et non grave. Aucune complication n'a été rapportée pour ce patient.

De plus, 2 cas de surdosage associés à des effets indésirables ont été rapportés (insuffisance rénale aiguë pour un patient, insuffisance médullaire et anémie hémolytique pour un autre).

3- Conclusion

Ce rapport couvre la 10^{ème} période semestrielle de l'AAC Cytotect CP Biotest. 328 patients ont été inclus (validés par l'ANSM) et 186 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi reçues.

Concernant la sécurité, 18 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest depuis le début de l'AAC. Parmi ces 18 cas, 12 étaient considérés comme graves dont 2 étaient d'évolution fatale.

La revue des cas médicalement pertinents reçus au cours de la 10ème période du rapport n'a pas mis en exergue de nouveau signal de sécurité pour cette spécialité. Le rapport bénéfice/risque de Cytotect CP Biotest reste inchangé.