

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 9 CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 mars 2022 au 21 septembre 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 :

- 23 centres incluant 35 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 38 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 18 adultes et 1 enfant (moins de 12 ans) (information manquante pour 19 patients).
- 8 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 21,1% des demandes de traitement).

Concernant les 38 patients inclus :

- 65 % d'hommes et 35 % de femmes avec un âge médian de 55 ans [9 -83] (information manquante pour 19 patients).
- 17 ont été transplantés (44,7 %), 3 n'ont pas été transplantés (7,9 %) et l'information était manquante pour 18 patients (47,4 %). Les 3 patients non transplantés recevaient le Cytotect CP Biotest dans le contexte d'une infection VIH au stade SIDA pour 2 patients et d'un myélome multiple en progression pour 1 patient. Les organes transplantés étaient : rein (35,3 %), poumon (35,3 %), allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 23,5 %) ou poumon/rein (5,9 %).

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était de 1,9 an pour les organes solides (6 données manquantes [DM]) (pas de données pour les CSH).

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de résistance à un ou plusieurs antiviraux (50,0 % ; 20 DM), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (47,1 % ; 21 DM) et/ou de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (52,9 % ; 21 DM).

Sur les 38 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 5 patients ou le traitement de l'infection/la maladie à CMV pour 14 patients. L'information n'était pas connue pour 19 patients.

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

La durée médiane de suivi était de 14 jours (0 – 47). L'objectif de traitement était la prévention pour 4 patients (1 DM) ou le traitement pour 3 patients de l'infection à CMV (1 DM).

La réponse clinique / virologique d'un patient en prévention de l'infection à CMV était « pas de réactivation du CMV » (3 DM).

La réponse clinique / virologique d'un patient en traitement de l'infection à CMV était partielle (amélioration des signes liés au CMV) (2 DM).

II.1.b/ en cumulé

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

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

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

- 66 centres incluant 201 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative.
- 299 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 238 adultes, 5 adolescents (entre 12 et 17 ans) et 8 enfants (< 12 ans) (l'âge était non documenté pour 48 patients).
- 163 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 54,5 % des demandes de traitement).
 - o 71 patients ont arrêté leur traitement [46 en accord avec le schéma thérapeutique, 10 pour efficacité insuffisante, 8 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 efficacité insuffisante / maladie à CMV et 1 pour efficacité insuffisante / arrêt avant accouchement, 1 pour raison inconnue].
 - o 93 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 299 patients inclus :

55,8 % d'hommes et 44,2 % de femmes avec un âge médian de 55 ans [2 – 83] (information manquante pour 48 patients). Sur les données recueillies, 238 patients étaient transplantés (79,6 %), 15 patients n'étaient pas transplantés (5 %) et l'information était manquante pour 46 patients (15,4 %). Les 15 patients non transplantés recevaient le traitement dans le contexte de 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 (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).. Les organes transplantés étaient : rein (31,1 %), allogreffe de CSH (28,6 %), poumon (27,3 %), cœur (5,9 %), foie (3,4 %), foie/poumon (1,3 %), cœur/rein (0,8 %), poumon/rein (0,8 %), foie/rein (0,4 %) ou cœur/poumon (0,4 %). 123 patients (56,4 % ; 81 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 12,7 mois pour les organes solides.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (59,5 %), de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (58,1 %) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (53,2 %) (57 DM). L'objectif de traitement était la prévention (n=51, 19,8 %) ou le traitement (n=206, 80,2 %) de l'infection/maladie à CMV (objectif non documenté pour 42 patients).

Concernant les 163 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 30 des 45 patients traités (soit 66,7 % ; réponse non documentée pour 9 patients).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes : pas de réactivation pour 30 patients (66,7 %), 5 patients ont réactivé (11,1 %) et pour 1 patient la réponse était non évaluable (2,2 %).

- 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 78 des 116 patients traités (soit 67,2 % ; réponse non documentée pour 7 patients).

Les réponses cliniques / virologiques des patients en traitement de l'infection à CMV étaient les suivantes : complète (disparition des signes liés au CMV) pour 43 patients (37,1 %), partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 35 patients (30,2 %), stable (absence de réponse ou de progression) pour 12 patients (13,8 %), en progression

(apparition ou évolution des signes liés au CMV) pour 10 patients (8,6 %) et non évaluable pour 9 patients (7,8 %).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ sur la période considérée

En France :

Aucun nouveau cas rapporté.

A l'international : 5 cas (avec 8 effets 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 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 septembre 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 (peut-être relié), 1 cas de paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique (non relié), et 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 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).

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.

A l'international / en dehors de la France :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 septembre 2022, 55 cas de pharmacovigilance (53 EI graves et 57 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 55 cas, 29 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.

En cumulé, 64 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés à l'international : 51 grossesses sans issue défavorable rapportée, 11 grossesses avec issue inconnue et 2 grossesses avec issue défavorable : un cas relié à une inefficacité médicamenteuse du Cytotect CP chez une femme enceinte dans une indication non approuvée avec mort fœtale et interruption de la grossesse et un cas rapportant un sepsis et une insuffisance cardiaque chez un nouveau-né (ces deux cas sont cités ci-dessus).

Conclusion

Sur la base des données recueillies sur la période couverte par ce 9^{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.