

---

# Résumé de rapport de synthèse n°11

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

Période du 22 mars 2023 au 21 septembre 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 :

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

Depuis le début de l'AAC :

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

## Caractéristiques générales des patients

Concernant les 352 patients inclus depuis le début de l'AAC, il y avait plus d'hommes que de femmes [54,7 % versus 45,3 % ; 78 données manquantes (DM)] avec un sex ratio de 1,2. L'âge médian était de 55 ans (2 – 83) (76 DM). Pour les patients inclus dont l'âge était connu (76 DM), 261 étaient des adultes, 6 des adolescents ( $\geq 12$  ans < 18 ans) et 9 des enfants (< 12 ans).

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

Variables		Période n°11 : 22MAR2023 – 21SEP2023 (N=24)	Total (N=352)
Sexe	Homme	1 (14.3%)	150 (54.7%)
	Femme	6 (85.7%)	124 (45.3%)
	Manquant	17	78
Age (ans)	N	8	276
	Moyenne $\pm$ ET	54.8 $\pm$ 12.6	51.3 $\pm$ 17.9
	Médiane	57.0	55.0
	Min. ; Max.	34 ; 70	2 ; 83
	Manquant	16	76
Age (par classe)	Adolescent	0 (0%)	6 (2.2%)
	Adulte	8 (100%)	261 (94.6%)
	Enfant	0 (0%)	9 (3.3%)
	Manquant	16	76

## Caractéristiques de la maladie

Au cours de la période considérée, parmi les 24 patients inclus, 7 étaient transplantés et un ne l'était pas (16 DM). Le patient non transplanté recevait le traitement dans un contexte d'une infection VIH.

Parmi les 352 patients inclus dans l'AAC, 262 patients étaient transplantés (94,2 %) (Tableau 2) et 16 n'étaient pas transplantés (5,8 %) (74 DM). Les 16 patients non transplantés recevaient le traitement dans le contexte 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 (4 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°11 : 22MAR2023 – 21SEP2023 (N=24)	Total (N=352)
Oui	7 (87.5%)	262 (94.2%)
Non	1 (12.5%)	16 (5.8%)
Manquant	16	74
<b>Organes transplantés reçus</b>		
	<b>N=7</b>	<b>N=262</b>
Rein	6 (85.7%)	87 (46%)
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)	-	72 (27.6%)
<i>Sang périphérique</i>		43 (60.6%)
<i>Moelle osseuse</i>		23 (32.4%)
<i>Sang de cordon</i>		5 (7.0%)
<i>Information manquante</i>		1
Poumon	-	69 (36.5%)
Cœur	-	15 (7.9%)
Foie	-	8 (4.2%)
Foie / poumon	-	3 (1.6%)
Cœur / rein	1 (14.3%)	3 (1.6%)
Poumon / rein	-	2 (1.1%)
Foie / rein	-	1 (0.5%)
Cœur / poumon	-	1 (0.5%)
Manquant	0	1

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

134 patients (56,1 % ; 113 DM) avaient des signes cliniques de maladie à CMV avant l'administration de Cytotect CP Biotest.

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

Variables		Période n°11 :	
		22MAR2023 – 21SEP2023 (N= 24)	Total (N=352)
Délai entre la première réactivation virale et l'initiation de traitement (ans)	N	1	153
	Moyenne ± ET	0.820	0.868 ± 2.161
	Médiane	0.820	0.350
	Min. ; Max.	0.82 ; 0.82	0.01 ; 23.12
	Manquant	23	199
Nombre d'épisodes de réactivation virale (à ce jour)	N	5	218
	Moyenne ± ET	1.8 ± 0.4	2.0 ± 1.5
	Médiane	2.0	2.0
	Min. ; Max.	1 ; 2	0 ; 15
	Manquant	19	134
Charge virale CMV (IU/mL)	N	6	240
	Moyenne ± ET	309065 ± 513674	178559 ± 654324
	Médiane	20134	6250.0
	Min. ; Max.	130 ; 1258184	0 ; 5609706
	Manquant	18	112
Délai entre la première réactivation virale et la transplantation (mois)	N	6	222
	Moyenne ± ET	9.480 ± 6.385	12.361 ± 30.002
	Médiane	9.050	4.115
	Min. ; Max.	1.51 ; 18.95	0.1 ; 240.16
	Manquant	18	130
Signes cliniques de la maladie à CMV	Non	3 (42.9%)	105 (43.9%)
	Oui	4 (57.1%)	134 (56.1%)
	Manquant	17	113

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°11 :	
		22MAR2023 – 21SEP2023 (N=24)	Total (N=352)
Résistance à un ou plusieurs antiviraux	Non	1 (16.7%)	114 (43.8%)
	Oui	5 (83.3%)	146 (56.2%)
	Manquant	18	94
Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux	Non	4 (66.7%)	97 (40.8%)
	Oui	2 (33.3%)	141 (59.2%)
	Manquant	18	116
Contre-indications à un ou plusieurs antiviraux	Non	4 (66.7%)	103 (43.3%)
	Oui	2 (33.3%)	135 (56.7%)
	Manquant	18	116

Concernant l'ensemble des patients inclus (N=352) dans l'AAC, Cytotect CP Biotest a plus souvent été utilisé pour le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV (78,8 %) que la prévention (21,2 %) (tableau 4). Pour 47,8 % des patients (86 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°11 :	
		22MAR2023 – 21SEP2023 (N=24)	Total (N=352)
Objectifs de traitement	Prévention	2 (25%)	60 (21.2%)
	Traitement de l'infection à CMV	3 (37.5%)	178 (62.9%)
	Traitement de l'infection à CMV + Traitement de la maladie à CMV	0 (0%)	2 (0.7%)
	Traitement de la maladie à CMV	3 (37.5%)	43 (15.2%)
	Manquant	16	86
Association de traitement	Non	3 (37.5%)	128 (47.8%)
	Oui	5 (62.5%)	140 (52.2%)
	Manquant	16	86

### Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 18 centres incluant 23 médecins ont participé à l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 68 centres incluant 238 médecins ont participé à l'AAC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Ile-de-France (94 patients ; 26,7 %) suivi de la région Pays de la Loire (33 patients ; 9,4 %) et la région Rhône-Alpes (31 patients ; 8,8 %).

## b. Conditions d'utilisation du médicament

Depuis le début de l'AAC, 190 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi / arrêt de traitement reçues.

105 patients ont arrêté leur traitement :

- 64 en accord avec le schéma thérapeutique,
- 15 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 l'hôte aiguë résistante aux corticoïdes,
- 1 pour grossesse non évolutive permettant la reprise du valganciclovir,
- 1 pour raison inconnue.

## c. Données d'efficacité

Depuis le début de l'AAC, parmi les 190 patients exposés, l'objectif de traitement était la prévention pour 54 patients (28,4 %), le traitement de l'infection ou la maladie à CMV pour 127 patients (66,8 %) et pour 9 patients (4,7 %), l'information était manquante.

### **Prévention de l'infection à CMV**

Lorsque l'objectif était la prévention de l'infection à CMV, les réponses cliniques / virologiques au traitement étaient :

- Pas de réactivation du CMV : 34 patients (63,0 %) ;
- Réactivation du CMV : 5 patients (9,3 %) ;
- Non évaluable : 1 patient (1,9 %) ;
- Information manquante : 14 patients (25,9 %).

### **Traitement de l'infection à CMV**

Lorsque l'objectif était le traitement de l'infection à CMV, les réponses cliniques / virologiques au traitement étaient :

- Complète : 48 patients (37,8 %) ;
- Partielle : 39 patients (30,7 %) ;
- Stable : 15 patients (11,8 %) ;

- Progression : 9 patients (7,1 %) ;
- Non évaluable : 10 patients (7,9 %) ;
- Information manquante: 6 patients (4,7 %).

## d. Données nationales de pharmacovigilance

### **Sur la période considérée**

Aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté concernant Cytotect CP Biotest.

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**

Le nombre de cas de pharmacovigilance, d'effets indésirables ayant conduit à une modification ou arrêt du traitement et d'expositions au cours de la grossesse restent inchangés depuis la dernière période.

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 du greffon contre l'hôte au niveau intestinal 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),
- 1 cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (relié),
- 1 cas d'échec thérapeutique (relié), et
- 1 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 Biotest 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 Biotest. 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 Biotest.

#### 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).

Au cours de la période, les inclusions dans un essai prospectif évaluant l'efficacité et la sécurité du Cytotect CP Biotest dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV ont été arrêtées. Cet arrêt fait suite à une augmentation de la transmission verticale du CMV diagnostiquée par amniocentèse indiquant un manque potentiel d'efficacité du Cytotect CP Biotest dans cette indication à l'étude.

## 3- Conclusion

Ce rapport couvre la 11<sup>ème</sup> période semestrielle de l'AAC Cytotect CP Biotest. Au cours de cette période, 24 patients ont été inclus (validés par l'ANSM, dont 4 ont été exposés au traitement (d'après les fiches de suivis reçues).

352 patients ont été inclus (validés par l'ANSM) et 190 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 11ème 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 dans l'indication du PUT.