
Résumé de rapport de synthèse n°13

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

Période du 22 mars 2024 au 21 septembre 2024

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 autorisations d'accès compassionnel (AAC).

Dans le cadre de cet accès compassionnel (AC), 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.

Ce médicament ne dispose pas à ce jour 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 :

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

Depuis le début de l'AAC :

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

Caractéristiques générales des patients

Concernant les 420 patients inclus depuis le début de l'AAC, il y avait plus d'hommes que de femmes [55,7 % versus 44,3 % ; 97 données manquantes (DM)] avec un sexe ratio de 1,3. L'âge médian était de 56 ans (2 – 83) (94 DM). Parmi les patients inclus dont l'âge était connu : 311 étaient des adultes, 6 des adolescents (≥ 12 ans < 18 ans) et 9 des enfants (< 12 ans).

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

Variables		Période n°13 : (22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Sexe	Homme	17 (60.7%)	180 (55.7%)
	Femme	11 (39.3%)	143 (44.3%)
	Manquant	4	97
Age (ans)	N	28	326
	Moyenne \pm ET	57.1 \pm 13.9	52.3 \pm 17.4
	Médiane	58.5	56.0
	Min. ; Max.	18 ; 82	2 ; 83
	Manquant	4	94
Age (par classe)	Adolescent	0 (0%)	6 (1.8%)
	Adulte	28 (100%)	311 (95.4%)
	Enfant	0 (0%)	9 (2.8%)
	Manquant	4	94

Caractéristiques de la maladie

Au cours de la période considérée, parmi les 32 patients inclus, 21 étaient transplantés (77,8 %) et 6 n'étaient pas transplantés (22,2 %) (5 DM). Les 6 patients non transplantés recevaient le traitement dans un contexte de :

- Infection à VIH (1 patient),
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (1 patient),
- Infection chronique à CMV (1 patient),
- Leucémie lymphoïde chronique (1 patient),
- Infection à VIH au stade SIDA et and lymphome non-hodgkinien à grandes cellules (1 patient),
- Leucémie lymphoïde aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à CMV, aspergillose et pneumocystose pulmonaire (1 patient).

Parmi les 420 patients inclus depuis le début de l'AAC, 304 patients étaient transplantés (93,0 %) et 23 n'étaient pas transplantés (7,0 %) (93 DM). Les 23 patients non transplantés recevaient le traitement dans un contexte de :

- Réactivation du CMV et récurrence de purpura thrombopénique immunologique (PTI) / déficit immunitaire primitif avec hypogammaglobulinémie (1 patient),
- Colite à CMV chez une femme enceinte (1 patient),
- Infection congénitale à CMV (3 patients),
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (2 patients),
- Déficit immunitaire primitif sévère (2 patients),
- Lymphome de Hodgkin (1 patient),
- APDS 2 (syndrome de PI3K delta activé) avec maladie de Hodgkin (1 patient),
- Infection à VIH (5 patients dont 2 au stade SIDA),
- Dermatomyosite / anti MDRS / immunodépression profonde / maladie à CMV (1 patient),
- Myélome multiple en progression (1 patient)
- Lymphome T angio-immunoblastique (1 patient),
- Infection chronique à CMV (1 patient),
- Leucémie lymphoïde chronique (1 patient),
- Infection à VIH au stade SIDA et and lymphome non-hodgkinien à grandes cellules (1 patient),
- Leucémie lymphoïde aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à CMV, aspergillose et pneumocystose pulmonaire (1 patient).

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

Transplantation	Période 13 (22MAR2023-21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Oui	21 (77.8%)	304 (93%)
Non	6 (22.2%)	23 (7%)
Manquant	5	93
Organes transplantés reçus		
	N=21	N=304
Rein	7 (35.3%)	102 (33.3%)
Poumon	4 (41.2%)	82 (27.2%)
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)	3	75 (25.8%)
<i>Sang périphérique</i>	3 (100%)	43 (60.6%)
<i>Moelle osseuse</i>	-	23 (32.4%)
<i>Sang de cordon</i>	-	5 (7.0%)
<i>Information manquante</i>	0	1
Cœur	5 (17.6%)	23 (6.5%)

Foie	1 (5.9%)	10 (3.2%)
Foie / poumon	-	3 (1.1%)
Cœur / rein	-	3 (1.1%)
Poumon / rein	-	2 (0.7%)
Foie / rein	1	2 (0.4%)
Cœur / poumon	-	1 (0.4%)
Manquant	0	1

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

Selon les données colligées dans les fiches, 157 patients (55,9 % ; 139 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 13	Total
		(22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	(N=420)
Délai entre la première réactivation virale et l'initiation de traitement (ans)	N	7	168
	Moyenne ± ET	0.999 ± 1.310	0.850 ± 2.080
	Médiane	0.480	0.360
	Min. ; Max.	0.24 ; 3.89	0.01 ; 23.12
	Manquant	25	252
Nombre d'épisodes de réactivation virale (à ce jour)	N	24	257
	Moyenne ± ET	2.0 ± 1.4	2.0 ± 1.5
	Médiane	1.5	2.0
	Min. ; Max.	0 ; 5	0 ; 15
	Manquant	8	163
Charge virale CMV (IU/mL)	N	15	268
	Moyenne ± ET	87961.8 ± 160950.9	167773.9 ± 621311.4
	Médiane	4648.0	5907.0
	Min. ; Max.	751 ; 461819	0 ; 5609706
	Manquant	17	152
Délai entre la première réactivation virale et la transplantation (mois)	N	18	254
	Moyenne ± ET	5.432 ± 4.027	11.825 ± 28.186
	Médiane	4.510	4.345
	Min. ; Max.	0.46 ; 13.61	0.1 ; 240.16
	Manquant	14	166

Variables		Période 13 (22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Signes cliniques de la maladie à CMV	Non	9 (37.5%)	124 (44.1%)
	Oui	15 (62.5%)	157 (55.9%)
	Manquant	8	139

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 13 (22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Résistance à un ou plusieurs antiviraux	Non	6 (25%)	127 (42.1%)
	Oui	18 (75%)	175 (57.9%)
	Manquant	8	118
Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux	Non	5 (33.3%)	109 (40.7%)
	Oui	10 (66.7%)	159 (59.3%)
	Manquant	17	152
Contre-indications à un ou plusieurs antiviraux	Non	13 (86.7%)	124 (46.3%)
	Oui	2 (13.3%)	144 (53.7%)
	Manquant	17	152

Concernant l'ensemble des patients inclus dans l'AAC (N=420), l'accès compassionnel de Cytotect CP Biotest a plus souvent été demandé pour le traitement de l'infection/la maladie à CMV (78 %) que pour la prévention (22 %). Pour 54,8 % des patients (108 DM), le traitement par Cytotect CP Biotest était prévu en association avec un autre traitement anti-CMV.

Tableau 5 : Objectifs de traitement et association prévue

Variables		Période 13 (22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Objectifs de traitement	Prévention	7 (25.9%)	73 (22%)
	Traitement de l'infection à CMV	10 (37%)	200 (60.2%)
	Traitement de la maladie à CMV	10 (37.1%)	59 (17.8%)
	Manquant	5	88

Variables		Période 13 (22MAR2023- 21SEP2024) (N=32)	Total (N=420)
Association de traitement envisagée	Non	7 (25.9%)	141 (45.2%)
	Oui	20 (74.1%)	171 (54.8%)
	Manquant	5	108

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 23 centres incluant 29 médecins ont participé à l'AAC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Lorraine (6 patients ; 18,8 %).

Depuis le début de l'AAC, 71 centres incluant 273 médecins ont participé à l'AC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Ile-de-France (107 patients ; 25,5 %) suivi de la région Pays de la Loire (36 patients ; 8,6 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Depuis le début de l'AAC, 213 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi / arrêt de traitement reçues.

110 patients ont arrêté leur traitement :

- 67 en accord avec le schéma thérapeutique,
- 15 pour décès non relié au Cytotect CP Biotest,
- 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 Biotest,
- 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 grossesse non évolutive permettant la reprise du valganciclovir,
- 1 pour infection de midline et bactériémie à *Sphingomonas paucimobilis*,
- 1 pour accouchement,
- 1 pour raison inconnue.

c. Données d'efficacité

Au cours de la période, parmi les 7 patients exposés à Cytotect CP Biotest, l'objectif de traitement était la prévention pour 2 patients (28,6 %), le traitement de l'infection ou de la

maladie à CMV pour 4 patients (57,1 %) et pour 1 patient (14,3 %), l'information était manquante.

Depuis le début de l'AC, parmi les 213 patients exposés, l'objectif de traitement était la prévention pour 59 patients (27,7 %), le traitement de l'infection ou la maladie à CMV pour 140 patients (65,7 %) et pour 14 patients (6,6 %), l'information était manquante.

Prévention de l'infection à CMV

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

- Pas de réactivation du CMV : 34 patients (57,6 %) ;
- Réactivation du CMV : 5 patients (8,5 %) ;
- Non évaluable : 1 patient (1,7 %) ;
- Information manquante : 19 patients (28,8 %).

Traitement de l'infection à CMV

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

- Complète : 52 patients (37,1 %) ;
- Partielle : 40 patients (28,6 %) ;
- Stable : 14 patients (10,0 %) ;
- Progression : 9 patients (6,4 %) ;
- Non évaluable : 8 patients (5,7 %) ;
- Information manquante : 17 patients (12,1 %).

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Un cas non grave a été rapporté sur la période :

Il s'agit d'une patiente septuagénaire ayant présenté une aggravation d'une éruption cutanée préexistante dans les suites de la première dose et majorée de manière importante après la 5^{ème} cure de Cytotect CP Biotest. Selon les résultats de la biopsie cutanée, il n'y avait pas d'arguments en faveur d'une atteinte dermatologique à CMV. A noter que la patiente avait un antécédent d'une éruption cutanée évoluant depuis 2 ans pour lequel un examen anatomopathologique avait déjà été réalisé retrouvant un aspect compatible entre un mycosis fongöïde granulomateux ou une granulomatose cutanée disséminée.

Le traitement par Cytotect CP Biotest a été arrêté et l'évolution était non rétablie à la date des dernières informations recueillies. Ce cas a été considéré relié au Cytotect CP Biotest.

Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté.

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

Au cours de la période, un arrêt de traitement a été rapporté dans 2 cas (le premier cas est décrit ci-dessus et le deuxième cas est décrit ci-dessous dans le paragraphe concernant l'exposition au cours de la grossesse) .

Exposition au cours de la grossesse / allaitement

Un cas d'exposition au cours de la grossesse ayant donné lieu à 2 cas de pharmacovigilance, un pour la maman et un pour le nouveau-né, a été déclaré sur la période. Il s'agit d'une femme de 34 ans traitée au préalable par valganciclovir et qui a présenté une pré éclampsie et/ou réapparition d'une néphropathie (patiente avec un antécédent d'une transplantation rénale) dans le cadre d'une hypertension artérielle maligne, nécessitant un déclenchement de l'accouchement à 26 SA+2 jours avec la naissance d'un nouveau-né prématuré. L'évènement a eu lieu 9 jours après la dernière cure de Cytotect CP Biotest. Ce cas a été considéré non relié au traitement par Cytotect CP Biotest. A noter, qu'il s'agit de la même patiente qui a présenté une fausse couche spontanée à 10/12 SA à la suite d'une mort fœtale in utero lors du rapport précédent.

Pendant la période, aucune autre situation spéciale n'a été rapportée.

Données cumulées :

Depuis le début de l'AAC, 20 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant Cytotect CP Biotest. Parmi ces 20 cas, 14 étaient considérés comme graves : 1 cas de maladie du greffon contre l'hôte intestinale chronique 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), 1 cas d'hémorragie alvéolaire avec choc réfractaire (non relié), 1 cas de frissons et fièvre (relié), 1 cas d'aggravation d'éruption cutanée et d'éruption cutanée (relié) et 1 cas d'exposition fœtale au cours de la grossesse (relié).

Parmi les 14 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. Quatre 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, 9 cas d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables et 1 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), éruption cutanée (1), condition aggravée (1) et exposition fœtale au cours de la grossesse (1).

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

Exposition au cours de la grossesse / allaitement

6 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés en France dans le cadre des AAC : 1 cas perdu de vue, 1 cas avec naissance d'un nourrisson en bonne santé, 1 cas avec naissance d'un nourrisson présentant une anomalie congénitale détectée à l'échographie morphologique avant l'administration du Cytotect CP Biotest, 1 cas d'une fausse couche spontanée avec mort fœtale in utero à 10-12 semaines d'aménorrhée (aucune malformation congénitale n'a été rapportée pour ce cas) et 2 cas (1 pour la mère et 1 pour le nouveau-né) avec un bébé né prématurément à 26 semaines d'aménorrhée et dont la mère avait présenté une prééclampsie associée à la récurrence de sa néphropathie (hypertension artérielle maligne).

Au niveau international, 124 cas d'exposition maternelle au Cytotect CP Biotest au cours de la grossesse ont été rapportés en cumulé jusqu'au 21 septembre 2024, avec les issues de grossesse suivantes : naissance vivante (n=105), perdu de vue (n=15), non encore rapportée (n=2), interruption de grossesse (N=1), mort fœtale (n=1). Il n'y a pas de signal de pharmacovigilance identifié sur la base des cas rapportés.

Par ailleurs, l'étude 997 Précysion (essai prospectif étudiant l'efficacité et la sécurité du Cytotect CP Biotest sur la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV) a été arrêtée prématurément. L'arrêt fait suite à un nombre plus élevé que prévu de transmissions du CMV diagnostiquées par amniocentèse indiquant un manque potentiel d'efficacité. Au vu de ces résultats et des données contradictoires dans la littérature, le développement de Cytotect CP Biotest dans cette indication a été arrêté.

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).

Données de sécurité issues des essais cliniques :

Au cours de la période, une étude non interventionnelle (Biotest NIS-021) chez les patients avec transplantation cardiaque ou pulmonaire est en cours. Au 1^{er} octobre 2024, 296 patients ont été inclus. A la date de ce rapport, 3 cas graves ont été rapportés (1 AVC, 1 PRES syndrome et une crise d'épilepsie avec paralysie de Todd) dans lesquels les patients ont présenté des crises d'épilepsie. L'imputabilité du Cytotect CP Biotest a été douteuse et peu probable dans les 3 cas.

3- Conclusion

Ce rapport couvre la 13^{ième} période semestrielle de l'AAC Cytotect CP Biotest. Au cours de cette période, 32 patients ont été inclus (validés par l'ANSM), dont 7 ont été exposés au traitement (d'après les fiches de suivi reçues).

Depuis le début de l'AAC, 420 patients ont été inclus (validés par l'ANSM) et 213 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi reçues.

Concernant la sécurité, 20 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest depuis le début de l'AAC. Parmi ces 20 cas, 14 étaient considérés comme graves dont 2 étaient d'évolution fatale.

La revue des cas reçus au cours de la 13^{ième} 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.