|  |
| --- |
| Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)Accès compassionnel – [CYTOTECT CP] |

|  |
| --- |
| **La demande**  |
| Spécialité | CYTOTECT CP 100 U/ml, solution pour perfusion |
| DCI | CYTOTECT CP |
| Critères d’octroi  | L*e* traitement par CYTOTECT CP sera 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. |
| Périodicité des rapports de synthèse | Annuelle |
| **Renseignements administratifs** |
| Contact laboratoire titulaire ou CRO | Cellule AC CYTOTECT(CRO) Société EURAXI, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué les ToursTél: 0800 006 114/ Fax: 02 46 99 03 78Email: cytotectcp@euraxipharma.fr |
| Contact à l’ANSM  | Contact-LABO-AAC@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant  | CRPV de Brest  |
| Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire | datenschutz@biotest.com |

Dernière date de mise à jour : Février 2025.**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :** <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

Glossaire

**AAC : Autorisation d’Accès Compassionnel**

**AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**

**ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**

**ATU : Autorisation Temporaire d’Utilisation**

**E-saturne : application de téléservice de demandes d’AAC**

**RCP : résumé des caractéristiques du produit**

**NIP : note d’information prescripteur**

**PUT-SP : protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Sommaire

[Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur 3](#_Toc98859298)

[Le médicament 3](#_Toc98859299)

[Calendrier des visites 3](#_Toc98859300)

[Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients 3](#_Toc98859301)

[Annexes 3](#_Toc98859302)

[Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données 3](#_Toc98859303)

[Annexe 2. Rôle des différents acteurs 3](#_Toc98859304)

[Annexe 3. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : Nom du médicament 3](#_Toc98859305)

[Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières 3](#_Toc98859306)

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur



Le dispositif des autorisations d’accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d’utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d’informations sur le dispositif d’accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l’ANSM (https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel).

L’autorisation d’accès compassionnel est une procédure permettant l’utilisation, à titre exceptionnel, d’un médicament dans une indication précise en l’absence de demande d’autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d’une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

* la maladie est grave, rare ou invalidante ;
* il n’existe pas de traitement approprié ;
* l’efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l’indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;
* la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
* le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
* et, lorsque le médicament fait l’objet d’une recherche impliquant la personne humaine dans l’indication, le laboratoire s’est engagé à demander une autorisation d’accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l’ANSM.

L’AAC est subordonnée au respect d’un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

* Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l’information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
	+ une description du médicament ainsi que les conditions d’utilisation et de prescription du médicament,
	+ des notes d’information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#Annexe_3)) ;
* Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
* Recueillir également des données relatives à l’utilisation du médicament en vie réelle afin d’évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d’accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#Annexe_1)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l’ANSM sous la forme d’un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l’ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l’établissement peut définir les modalités de dédommagement de l’établissement pour le temps consacré à la collecte de données[[1]](#footnote-1).

# Le médicament

Spécialité(s) concernée(s)

CYTOTECT CP 100 U/ml Solution pour perfusion.

Immunoglobuline humaine du cytomégalovirus

Caractéristiques du médicament

CYTOTECT CP 100 U/mL solution pour perfusion intraveineuse est une préparation d’immunoglobulines G (IgG), avec un taux d’anticorps spécifiques anti-cytomégalovirus d'au moins 100 U/mL.

CYTOTECT CP est utilisé dans la prévention des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés, en particulier après transplantations d’organes solides ou autres.

CYTOTECT CP est commercialisé en Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Grèce, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Slovénie, Portugal, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et autres pays non européens.

Les données d’efficacité et de sécurité d’emploi de CYTOTECT CP dans la prévention des infections à CMV sont issues de données bibliographiques, pour la plupart relativement anciennes, principalement en prophylaxie primaire en monothérapie ou en association aux antiviraux.

Critères d’octroi

Le traitement par CYTOTECT CP sera 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.

Posologie

Les doses et le schéma posologique dépendent de l'utilisation prévue.

* **Prévention de l'infection à cytomégalovirus (prophylaxie primaire ou secondaire) :**
* Initiation : J0 : 1 ml/kg soit 100 U/kg
* Maintenance : 1ml/kg. Un total d'au moins 6 doses de 1ml/kg à intervalles de 2 à 3 semaines sont généralement administrées

Le nombre de doses unitaires dépendra de l'état des défenses immunologiques ou de l'intensité de la chimiothérapie.

* **Traitement de l'infection à cytomégalovirus :**
	+ Initiation : 4ml/kg soit 400 UI/kg à J0, J4, J8
	+ Maintenance : 2ml/kg soit 200 UI/kg à J12, J16

Sur la base d’une étude publiée sur un nombre limité de patients, des résultats positifs peuvent être obtenus avec une dose de 4ml/kg (4ml = 400 U), administrée aux jours 0, 4, 8, suivie d'une dose de 2ml/kg (2ml = 200 U) aux jours 12 et 16. (Blacklock H.A et al, Lancet (1985)152-153).

Dans les cas particuliers où une poursuite du traitement est nécessaire, la posologie et la durée du traitement seront adaptées en fonction de la réponse virologique.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et adolescents (0-18 ans), la posologie est similaire à celle des adultes, puisqu'elle est basée sur le poids corporel et la réponse clinique selon les conditions précisées précédemment

Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à [l’annexe 2](#Annexe_2) pour plus d’informations sur les mentions obligatoires à porter sur l’ordonnance.

**Dans le cadre de l’AC CYTOTECT CP 100 U/mL est réservé à l’usage hospitalier**. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser. La prescription est réservée aux spécialistes hospitaliers. **Formalités pour l’obtention d’une AAC :** Demande du PUT CYTOTECT CP Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire CYTOTECT CP 100 U/mL dans le cadre d’une AAC doit faire une demande préalable de ce PUT auprès de la Cellule AC Cytotect CP ou le télécharger directement en ligne sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) **Cellule AC Cytotect CP Euraxi,**  10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78 Email: cytotectcp@euraxipharma.fr La **Cellule AC Cytotect CP** l’adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l’établissement concerné. Demande d'AAC ou renouvellement d'AAC - Pour initier la demande d’AAC, le médecin hospitalier adresse : la demande d’AAC par télétransmission via l'application e-saturne sur le site de l’ANSM, en justifiant la demande et en précisant l’anamnèse et les traitements déjà utilisés - Pour un renouvellement d'AAC (allongement de la durée de traitement et/ou modification de la posologie), le médecin hospitalier adresse : une nouvelle demande d’AAC par télétransmission via l'application e-saturne et la fiche de suivi médical (cf. Annexe 1). Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l’ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d’AAC et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

# Calendrier des visites

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Demande d’autorisation auprès de l’ANSM | Première administration(Fiche d’initiation) | Suivi du traitement et/ou arrêt(Fiches de suivi et fiche d’arrêt) |
| Remise de la note d’information destinée au patient par le médecin prescripteur | X |  |  |
| Collecte de données sur les caractéristiques des patients  |
| Déclaration de conformité aux critères d’octroi du référentiel AAC | X |  |  |
| Bilan biologique (le cas échéant) | X | X | X |
| Antécédents de traitement et histoire de la maladie | X | X |  |
| Test de grossesse (le cas échéant) |  |  |  |
| Collecte de données sur les conditions d’utilisation |
| Posologie et traitements associés | X | X |  |
| Interruption de traitement |  |  | X |
| Collecte de données d’efficacité (à adapter selon le médicament) |
| Données de survie, le cas échéant |  |  |  |
| Critère d’efficacité (cf fiches) | X | X | X |
| Collecte de données de tolérance/situations particulières |
| Suivi des effets indésirables/situation particulières | X | X | X |

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

1. Fiches de suivi médical et de collecte de données
* [Fiche d’initiation de traitement](#Demande_accès)
* [Fiches de suivi de traitement](#Suivi_traitement_2)
* [Fiche d’arrêt définitif de traitement](#Arret_traitement)
* [Fiche de déclaration d’effet indésirable](#EI)
* [Fiche de signalement de situations particulières](#Situations_particulières)

Pour la collecte de données, les fiches du PUT-SP doivent être adressées à la cellule AC CYTOTECT CP par mail ou par fax.

Première commande

Le prescripteur doit adresser par mail ou par fax à la cellule AC CYTOTECT CP les documents suivants :

- L’autorisation d’Accès Compassionnel de l’ANSM (en cours de validité)

- La fiche d’initiation complétée et signée

- Le bon de commande correspondant

Renouvellement

Le prescripteur doit adresser par mail ou par fax à la cellule AC CYTOTECT CP les documents suivants :

- L’autorisation d’Accès Compassionnel de l’ANSM (en cours de validité)

- La fiche de suivi complétée et signée

- Le bon de commande correspondant

Arrêt du traitement

Le prescripteur doit compléter une fiche d’arrêt définitif de traitement et l’adresser par mail ou par fax à la cellule EURAXI AC CYTOTECT CP.

**Cellule AC Cytotect CP**

Euraxi, 10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78

Email: cytotectcp@euraxipharma.fr

|  |
| --- |
| Fiche d’initiation de traitementÀ remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre avec l’AAC au laboratoire

Date de la demande : Cliquez ici pour entrer une date.

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance\* : \_ \_/\_ \_ (MM/AAAA) Poids (kg) : | \_ | \_ | \_ | Taille (cm) : | \_ | \_ | \_ |

\*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

Sexe : M ☐ F ☐

\*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

L’autorisation d’accès compassionnel ne remplace pas l’essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n’est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France.

Dans le cas d’impossibilité d’inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l’objet de la demande d’autorisation d’accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l’essai clinique : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

## Maladie

Diagnostic et état du patient

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| CONTEXTE CLINIQUE **Patient transplanté :** Date de transplantation (jj/mm/aaaa) : \_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ **Statut CMV :** Donneur (+/-) :  Receveur (+/-) : * **Allo-CSH**

 Moelle osseuse  Sang de cordon* Sang périphérique

**Maladie du greffon contre l’hôte, (GvH) :*** Maladie en cours :

 GvH aigüe  GvH chronique* Episode(s) de GvH antérieure(s) :

Nombre d’épisodes aiguës Nombre d’épisodes chroniques * **Organe solide**
* Poumon  Foie  Autres
* Rein  Cœur Préciser :

**Rejet de greffe :*** Episode en cours :

 Aigüe  Chronique* Episode(s) de rejet(s) antérieur(s) : Nombre d’épisodes aiguës 

Nombre d’épisodes chroniques **Traitement immunosuppresseur en cours :**

|  |  |
| --- | --- |
| **Produit** | **Posologie : (dose totale journalière en mg)** |
|  |  |

**Allez-vous modifier le traitement immunosuppresseur afin de contrôler l’infection / la maladie à CMV ?*** Oui Si oui, précisez :
* Non
* Autre situation clinique, précisez :

Examen cliniquePression artérielle : Systolique mmHg Diastolique : mmHg  |
|  |
|  |

Traitements antérieurs

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Historique de(s) traitement(s) anti-CMV (résumé des éléments clés amenant à l’utilisation du CYTOTECT CP)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Produit** | **Posologie** | **Début (jj/mm/aa)** | **Fin\* (jj/mm/aa)** | **Causes d’interruption / arrêt de traitement** |
|  |  |  |  |  |
|  | * Efficacité  résistance  Echec  toxicité
 |
|  |
| * autres
 |  |
|  |  |  |  |  |  |
| * Efficacité  résistance  Echec  toxicité
* autres
 |
|  |  |  |  |  |  |
| * Efficacité  résistance  Echec  toxicité
* autres
 |
|  |  |  |  |  |  |
| * Efficacité  résistance  Echec  toxicité
* autres
 |

* Si le traitement est encore en cours marquez « en cours »
 |

Comorbidités

Insuffisance rénale :  Oui  Non

Commentaire additionnel (facultatif) :

## Biologie (optionnel)

**Hémoglobine\*** : g/dl Date : / /

**Clairance de la créatinine (MDRD)\*** : ml/min/1.73m2 Date : / /

**\* Optionnel**

**Infection à CMV**

Date de la 1ère réactivation virale (>1000 UI/ml) (a minima mm/aaaa) : \_\_\_\_\_\_\_ Nombre d’épisodes de réactivation virale (à ce jour) :

|  |  |
| --- | --- |
| **Charge virale CMV (dernière disponible)**ADN * détectable non quantifiable  indétectable

Unité : UI/ml Copies/ml Log Echantillon :  Plasma Sang  Sérum | **Maladie à CMV*** Oui  Non
* Si oui, précisez les signes cliniques :

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

## Traitement par [CYTOTECT CP]

Posologie et durée envisagée

INDICATION ET SCHEMA DE TRAITEMENT PAR CYTOTECT CP :

* Résistance à un ou plusieurs antiviraux, précisez :
* Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux, précisez :
* Contre-indications à un ou plusieurs anti-viraux, précisez :

NB : dans le cadre d’un traitement d’infection/maladie, l’impossibilité d’un recours au foscavir doit être documentée, merci de justifier :

Posologie et durée envisagée

**\_Posologie recommandée (voir ci-dessus)**

**\_Autre dose, précisez : ………….. ml/kg**

**Nombre de doses : ………….**

**\_Intervalle de 2 sem** **\_Intervalle de 3 sem** **\_autre intervalle, précisez ………………………**

**\_Posologie recommandée (doses et intervalles d’initiation et d’entretien – voir ci-dessus)**

**\_Autre posologie, précisez :**

**Dose initiale :…………. ml/kg**

**Nombre de doses : ….,**

**A :**  **J0**  **J4,**  **J8**

**Autres, précisez : J …, J …., J…. , J ….**

**Dose d’entretien :…………. ml/kg**

**Nombre de doses : …….,**

**A :**  **J12**  **J16,**

**Autres, précisez : J …, J …., J…. , J …..**

* **Traitement infection à CMV**
* **Traitement maladie à CMV**

Posologie recommandée : 4ml/kg à J0, J4, J8 puis 2ml/kg à J12, J16. Pour diminuer la charge virale et/ou les signes cliniques, charge virale supérieure à 1000 UI/ml (valeur donnée à titre indicatif)

* **Prévention de l’infection à CMV (secondaire)**

Posologie recommandée : 1 ml/kg soit 100U/kg. Un total d'au moins 6 doses de 1ml/kg à intervalles de 2 à 3 semaines sont généralement administrées Pour éviter une réactivation, charge virale inférieure à 1000 UI/ml (valeur donnée à titre indicatif)

Contre-indication connue à CYTOTECT CP\*  Oui Non

*\*Se référer à la section 4.3 du RCP et considérer les sections 4.4 et 4.5 du même document*

Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

Combinaison thérapeutique prévue avec un traitement antiviral Oui  Non

 Si Oui, précisez :

Traitements concomitants et/ou soins de support : ☐ Oui\* ☐ Non

\* Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Produit (DCI) | Indication | Date de début de prise (JJ/MM/AAAA) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Concernant l’utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d’emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d’information du prescripteur, le cas échéant au RCP (étranger) du médicament [Liste des spécialités en accès dérogatoire - Cytotect CP Biotest - ANSM (sante.fr)](https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/cytotect-cp-biotest)

## Engagement du prescripteur

Critères d’octroi

Prophylaxie ou traitement d’une infection à cytomégalovirus dans les situations d’impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles)

Contre-indications au traitement :

* Hypersensibilité à tout composant du produit, composant actif ou excipient
* Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier les patients présentant des anticorps anti- IgA.

**Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d’AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien)**.

Si non conforme, justification de la demande : Justification de la demande

**J’ai remis les documents d’information au patient (disponible en** [annexe](#Annexe_4) 3**) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :** ☐ Oui ☐ Non

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur** Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Hôpital :☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNuméro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tel: Numéro de téléphone. E-mail: xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Hôpital :☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNuméro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tel: Numéro de téléphone.E-mail: xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ Cachet et signature du pharmacien : |

Biotest prend très au sérieux ses obligations en matière de protection de la vie privée. Biotest, en sa qualité de responsable du traitement des données, est chargé veiller à ce que le traitement des données personnelles soit conforme à la législation applicable en matière de protection des données, et plus particulièrement au Règlement Général sur la Protection des Données (« RGPD »). Pour plus d’informations, consultez notre avis de confidentialité ici ([https://www.biotest.com/de/en/service\_navigation/privacy\_statement.cfm](https://mibc-fr-07.mailinblack.com/securelink/?url=https://www.biotest.com&key=eyJsYW5nIjoiRlIiLCJ1cmwiOiJodHRwczovL3d3dy5iaW90ZXN0LmNvbS9kZS9lbi9zZXJ2aWNlX25hdmlnYXRpb24vcHJpdmFjeV9zdGF0ZW1lbnQuY2ZtIiwidG9rZW4iOiJnQUFBQUFCbkdTMmJHTnZ0Q0pxYW8tWmlhVWhicHg0X0FkcnhtN3FPZWJDRjdxWVk4b1FjX2RyYTVpNGdicU0xZUw1aGZPNG0tX2VsemtQV2lfdlNRVGJXWGVrZkFEcWdwNWlQckEwYVlaaHNoTEtQR3dOdm1zYU92aEQyMDdreHQzTklJNDdtNFRCN2t6QWdUQWVMMFZvNU5QbzdVekZGblduSlZxbUhTUmwwUy1QNWNHQnhsR1NYbDFyUGpUVmw0akJHZzJCdldMeXRULTJOVmctd1hOby14alpVamtfWl9HYnJ0M2FMNmpiVW1zTDRMeVVxcmQtM2diWDEtc0swRnRUdWl1TUdLeEpJNGZocDU5dl9pVXhRUzZfYjd4eGlhaWVnRWQwWW8wNEF5NGswVXE2ZG5zOVo0WDd4UVRyNjNEZGFFMEItWkJLNSJ9)).

|  |
| --- |
| **Fiche de suivi de traitement****(Visites après la première administration)**À remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Visite de suivi no ☐ M6 ☐ M12 ☐ M18 ☐ M24 ☐ M ……... (précisez)

 Ces fiches sont à compléter à chaque demande de renouvellement (prophylaxie ou traitement) *a minima* à M6 et M12)

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte

No d’AAC de l’ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

## Conditions d’utilisation

Date de la première administration : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Posologie et durée prescrite

Y a-t’il eu des modifications depuis l’initiation du traitement ? ☐ Non ☐ Oui

Si oui, préciser.

Suivi des administrations de CYTOTECT CP

*(Depuis l’initiation du traitement ou depuis la dernière fiche de suivi de traitement le cas échéant)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Date d’administration (jj/mm/aa)** | **Posologie ml/kg** | **Effets indésirables observés sous CYTOTECT CP \*** | **Action(s) prise(s)** |
|  |  | * Oui\* Si oui, précisez :
* Non
 | * Aucune  Interruption traitement
* Arrêt de traitement
* Autres
 |
|  |  | * Oui\* Si oui, précisez :
* Non
 | * Aucune  Interruption traitement
* Arrêt de traitement
* Autres
 |
|  |  | * Oui\* Si oui, précisez :
* Non
 | * Aucune  Interruption traitement
* Arrêt de traitement
* Autres
 |

*\*Si oui, compléter la « Fiche de déclaration d’effet indésirable » et la faxer dans les 24 heures à la cellule AC CYTOTECT CP*

Suite du traitement par CYTOTECT CP

* Poursuite du traitement par CYTOTECT CP conformément à l’AAC en cours
* Renouvellement d’AAC afin de poursuivre le traitement par CYTOTECT CP

Précisez la raison :

Schéma thérapeutique envisagé pour CYTOTECT CP :

* Posologie en ml/kg et fréquence d’administration :
* Durée de traitement (mois) :
* Combinaison thérapeutique prévue avec traitement antiviral : Oui  Non

Si oui, précisez :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Traitements concomitants et/ou soins de support

Traitements concomitants et/ou soins de support : ☐ Oui\* ☐ Non

Y –a-t’il eu des modifications depuis l’initiation du traitement ? ☐ Non ☐ Oui

\* Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Produit (DCI) | Indication | Date de début de prise (ou JJ/MM/AAAA) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Interruption/arrêt temporaire de traitement ☐ **Oui ☐ Non**

Si oui, préciser les raisons ci-après.

|  |
| --- |
| Date d’interruption ou d’arrêt\* : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_\* Si le traitement a été arrêté, merci de compléter la fiche d’arrêt de traitementDate de reprise du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_Raisons d’interruption temporaire de traitement :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ * + Evènement indésirable. Si oui, merci de compléter la fiche de déclaration des effets indésirables
	+ Décision du Médecin. Préciser :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
	+ Souhait du patient. Préciser :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
	+ Autre. Préciser :\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d’arrêt de traitement Si l’arrêt est dû à un effet indésirable, faire un renvoi à la fiche de déclaration des effets indésirables. |

## Évaluation de l’effet du traitement par [Nom du médicament]

Variable d’efficacité 1 (à préciser)

##### **Réponse clinique et virologique en fonction de l’objectif de traitement**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Objectif :**  | * Prévention de l’infection à CMV
* Traitement infection à CMV (charge virale CMV uniquement)
 |  |
| * Traitement maladie à CMV (charge virale CMV + signes
 |  |
| cliniques) |  |
| **Réponse clinique :** | * Non évaluable
 |  |
| * Complète (disparition de tous les signes liés au CMV)
 |  |
| * Partielle (amélioration des signes liés au CMV)
 |  |
| Précisez :  |  |
| * Stable (absence de réponse ou de progression
 | ) |
| * Progression (apparition ou évolution des signes liés au CMV)
 |  |
| **Réactivation du CMV :** | * Oui
* Non
 |  |

S**uivi virologique**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Temps / Charge virale | ADN | Unité | Echantillon | Date (jj/mm/aaaa) |
| A l’initiation du traitement | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* Indétectable
* Détectable non quantifiable
 | 🞏 UI/ml🞏 Copies/ml🞏 Log | 🞏 Plasma🞏 Sang🞏 Sérum | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_ |
| Dernière charge virale connue | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* Indétectable
* Détectable non quantifiable
 | 🞏 UI/ml🞏 Copies/ml🞏 Log | 🞏 Plasma🞏 Sang🞏 Sérum | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_ |
| Charge virale actuelle | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* Indétectable
* Détectable non quantifiable
 | 🞏 UI/ml🞏 Copies/ml🞏 Log /ml | 🞏 Plasma🞏 Sang🞏 Sérum | \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_ |

Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t’il eu apparition d’effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ? ☐ Oui ☐ Non

**Si oui**, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Apparition d’une contre-indication au traitement prescrit ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d’arrêt définitif.

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur** Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Hôpital :☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNo FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tél : Numéro de téléphone.E-mail : xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**Nom/Prénom \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_: No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Hôpital :☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNo FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tél : Numéro de téléphone.E-mail : xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_Cachet et signature du pharmacien : |

|  |
| --- |
| **Fiche d’arrêt définitif de traitement**À remplir par le prescripteur/pharmacien |

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l’arrêt définitif de traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (2 premières lettres) : | \_ | \_ |
No dernière AAC de l’ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

Posologie à l’arrêt du traitement : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

## Raisons de l’arrêt du traitement

☐ Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

☐ Survenue d’un effet indésirable suspecté d’être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

☐ Survenue d’une contre-indication

Préciser :

☐ Progression de la maladie

☐ Effet thérapeutique non satisfaisant

Si considéré comme un manque d’efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

☐ Décès

* Date du décès : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_
* Raison du décès : ☐ Décès lié à un effet indésirable

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

☐ Décès lié à la progression de la maladie

☐ Autre raison : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

☐ Souhait du patient d’interrompre le traitement

☐ Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

☐ Ne remplit plus les critères d’octroi, préciser :

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

☐ Autre, préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur** Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Hôpital : ☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNo FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tél : Numéro de téléphone.E-mail: xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Hôpital : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privéNo FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Tél : Numéro de téléphone.E-mail: xxx@domaine.comDate : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ Cachet et signature du pharmacien : |

|  |
| --- |
| Fiche de déclaration des effets indésirables |

Fiche à transmettre au laboratoire

**Merci de compléter et transmettre cette fiche à : Cellule AC Cytotect CP**

Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78

*Email:* *cytotectcp@euraxipharma.fr*

O **Déclaration initiale** O **Suivi N° de cas Date de la déclaration / /**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nom et adresse du médecin prescripteur** : | **Initiales du patient :***(3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)***N° d'AAC de l’ANSM**: |

**Médicament**

Produit **CYTOTECT CP 100U/ml**

Dose administrée ................................................. ml Lot N° ......................................................

Vitesse de perfusion ml/60 min

*Merci de préciser si autre unité de mesure : .................................................................................................*

Volume total perfusé ml Température de perfusion °C

Date de la dernière administration avant la déclaration d'effets indésirables ............ / ............... / ............. Heure de début ......... : ............ Durée de l'administration *(mettre l'unité)*

**Données patient**

Date de naissance ............ / ............... / ..............

Sexe O Masculin O Féminin Poids ................kg Taille cm

Grossesse\* O Oui O Non O Inconnu Si oui, date estimée d'accouchement .......... / ........... / ..............

\*Si Oui, merci de compléter la fiche de signalement de situations particulières.

**Effets indésirables**

|  |  |
| --- | --- |
| **Diagnostic et/ou symptômes du ou des effets indésirables suspectés (merci de renseigner les effets indésirables les plus importants au début)** | **Date de début de l'effet indésirable et durée :** |
| **.....................................................................................................................................****....................................................................................................................................****....................................................................................................................................** |  **/ / / : /**  **/ / / : /**  **/ / / : /**  |

Informations complémentaires/Description des effets indésirables observés

*............... ....................................................................................................................................................*

*............... ....................................................................................................................................................*

*............... ....................................................................................................................................................*

**Actions immédiates prises concernant le médicament**

O Aucune O Arrêt du médicament O Dose réduite / Vitesse de perfusion réduite

*Précisez ....................................................................................................................................................*

O Autres mesures pour traiter les effets indésirables observés

*Précisez ....................................................................................................................................................*

**Résultats**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| O Guérison/ Résolue le / / / | O En cours de guérison | O Pas encore résolue |
| O Résolue avec des séquelles | O Fatal | O Inconnu |

O Aucune O Arrêt du médicament O Dose réduite / Vitesse de perfusion réduite

*Précisez ....................................................................................................................................................*

O Autres mesures pour traiter les effets indésirables observés

*Précisez ....................................................................................................................................................*

**Sévérité - Gravité**

O Léger O Modéré O Sévère

O Grave O Non grave

Si grave, merci de sélectionner au moins l'un des critères de sévérité suivants :

O Fatal / /

*Date de décès jj/mm/aaaa Cause du décès : ……………*

O Pronostic vital engagé

Autopsie O Non O Planifiée O Statut inconnu

O Hospitalisation

 / /

 / /

O En cours

*Date d'admission jj mm aaaa Date de sortie jj mm aaaa*

O Hospitalisation prolongée

O Invalidité/ Incapacité importante ou durable O Anomalie et malformations congénitales

O Evénement médical important pouvant mettre en danger le patient et pouvant entraîner un traitement ou une intervention chirurgicale afin de prévenir l'un des points correspondant aux définitions ci-dessus (évènement ne correspondant pas aux critères standards)

**Relations avec le médicament**

O Lié O Non lié

Est-ce qu'un événement indésirable similaire est déjà apparu chez les patients ? O Oui O Non

Lié à des médicaments similaires ? O Oui O Non Si oui, précisez .......................................

**Antécédents médicaux du patient**

Indication pour le médicament ..................................................... pris depuis ....... / ........../ ...........

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Allergies | O Oui | O Non | *Précisez* ......................................................................................... |
| Déficit en IgA | O Oui | O Non | *Précisez* ......................................................................................... |

|  |  |
| --- | --- |
| **Autres antécédents médicaux traités** | **Traités par** |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

|  |
| --- |
| **Autres traitements concomitants** |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

 **Informations sur le rapporteur d'effets indésirables**

**Ce cas a-t-il été rapporté à l'ANSM ou autre autorité de santé ?** O Oui O Non

*Si oui, à qui* ................................................................................................ *date* .......... / ............ / ..............

O je ne souhaite pas transmettre mon nom et mon adresse aux autorités

*(NOTE: selon la réglementation locale, cette option n'est pas valide pour les professionnels de santé)*

**Rapporteur (nom, l'institution, adresse, téléphone, fax, e-mail)**

O Médecin O Pharmacien O Infirmière O Patient ou autre

 Nom ………………………………………………………………………………..

 Institution ................................................................................................................

 Adresse ...........................................................................................................

 Tel .....................................................

 Fax .................................................................

 e-mail .................................................... @ ......................................................

**Date** .......... / ............ / .............. **Signature**

*Merci de retourner cette fiche à :*

 *Cellule AC Cytotect CP,*

 *Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours*

*Tél: 0800 006 114- Fax: 02 46 99 03 78*

 *e-mail :* *cytotectcp@euraxipharma.fr*

|  |
| --- |
| Fiche de signalement de situations particulières |

Fiche à transmettre au laboratoire

SIGNALEMENT DE GROSSESSE

**Merci de compléter et transmettre cette fiche à Cellule AC Cytotect CP**

Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours

Tél: 0800 006 114 - Fax: 02 46 99 03 78

*Email:* *cytotectcp@euraxipharma.fr*

O **Déclaration initiale** O **Suivi N° de cas Date de la déclaration / /**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nom et adresse du médecin prescripteur** : | **Initiales du patient :***(3 premières lettres du nom – 2 premières lettres du prénom)***N° d'AAC** : |

**1. Informations sur le médicament**

Produit impliqué **CYTOTECT CP 100U/ml**

Dose administrée ................................................. ml Lot N° ......................................................

Vitesse de perfusion ml/60 min

*Merci de préciser si autre unité de mesure : .................................................................................................*

Volume total perfusé ml Température de perfusion °C

Date de la dernière administration avant la déclaration d'effets indésirables ............ / ............... / ............. Heure de début ......... : ............ Durée de l'administration *(mettre l'unité)*

**2. Informations concernant la mère**

Age ...........................................

Date de naissance .......... / ............ / .............

Poids [kg] .............................. Taille [cm] ..............................

Date des dernières règles .......... / ............ / .............

Date prévue d'accouchement .......... / ............ / .............

Semaines d'Aménorrhée (SA) .........................................

Pensez-vous qu'il y a eu échec de la contraception ? □ oui □ non □ incertain

Si oui, quelle méthode de contraception était utilisée : ..................................................................................

Cause / raison de l'échec (non observance, mécanique, interaction médicamenteuse): ...............................

3.1. Antécédents médicaux

**3. Antécédents de la mère**

 Allergies □ oui □ non *Si Oui, préciser*

.....................................................................................

Déficit en IgA □ oui □ non *Si Oui, préciser*

.....................................................................................

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Autres antécédents médicaux** | **Date de début** | **Traité par** | **En cours** |
|  |  |  | Oui | non |
|  |  |  | Oui | non |
|  |  |  | Oui | non |
|  |  |  | Oui | non |

Facteurs de risque □ cigarette □ alcool □ drogues

3.2. Antécédents obstétricaux

Précédentes grossesses : □ oui □ non

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semaines d'aménorrhée** | **Résultats** | **Autres complications** |
|  | Enfant sain Fausse coucheAnomalies fœtales/néonatales |  |
|  | Enfant sain Fausse coucheAnomalies fœtales/néonatales |  |
|  | Enfant sain Fausse coucheAnomalies fœtales/néonatales |  |

3.3. Médicaments pris par la mère durant la grossesse

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Médicament | Indication | Route | Date de début | Date de fin | Posologie quotidienne |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

Les médicaments administrés ont-ils été arrêtés à cause de la grossesse ? □ oui □ non

*Si oui lesquels?*

*.....................................................................................................................................................*

*.............................................................................................................................................................................*

**4. Informations sur la grossesse**

4.1. Examens prénataux

Des tests particuliers (ex : amniocentèse, échographies, dosage des alfa-foetoprotéines dans le sang maternel) ont-ils été réalisés pendant la grossesse ?

□ oui □ non □ ne sait pas

*Si oui, merci de préciser la date du test et les résultats ........................................................................................*

*.............................................................................................................................................................................*

4.2. Issue de la grossesse

*..*

g

Accouchement □ oui □ non

* Type d'accouchement □ vaginal □ césarienne □ forceps/ventouse
* Durée de l'accouchement

..............................................................................................................................

* Complications à l'accouchement □ oui □ non

*Si oui,*

*précisez*................................................................................................................................................

* Date de l'accouchement ........ / ......... / ..........

Avortement □ oui □ non

* Type d'avortement □ Thérapeutique □ Spontané □ Raison inconnue
* Date d'avortement ........ / ......... / ..........

4.3.. Evènements indésirables survenus chez la mère pendant la grossesse

Si la mère a présenté un effet indésirable pendant la grossesse, merci de compléter et transmettre le formulaire de déclaration d'effet indésirable.

**5. Evaluation de l'issue de la grossesse**

Issue de la grossesse □ normale □ anormale

Critères de gravité *(à compléter en cas d'issue de grossesse anormale*□ non grave □ anomalie/malformation congénitale

□ décès de la mère ou du nouveau-né □ hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation)

□ menace du pronostic vital □ autre événement médicalement significatif

* invalidité/incapacité significative ou persistante

Lien de causalité avec Cytotect CP *(en cas d'issue de grossesse anormale)*

□ non suspecté □ suspecté

□ vivant (normal) □ vivant avec une anomalie congénitale □ mort-né

*Merci de préciser toute(s) anomalie(s) .................................................................................................................*

**6. Informations sur le nouveau-né** *(à ne remplir qu'en cas d'accouchement)*

□ à terme □ prématuré à semaines d'aménorrhée □ post-terme à semaines d'aménorrhée

* Sexe: □ féminin □ masculin
* Poids à la naissance [kg]:..................................
* Taille à la naissance [cm]:.........................................................
* Périmètre cranien [cm]: .......................................................................
* Score d'Apgar:.....................................................................................................................

Si le nouveau-né a présenté un effet indésirable pendant la grossesse, veuillez remplir et soumettre le formulaire de rapport d'effet indésirable (Annexe I).

AUTRES INFORMATIONS :

.................................................................................................................................................................

.................................................................................................................................................................

.................................................................................................................................................................

**7. Identification du notificateur**

**Rapporteur (nom, l'institution, adresse, téléphone, fax, e-mail)**

O Médecin O Pharmacien O Infirmière O Patient ou autre

Nom .............................................................................................................................................

Institution .............................................................................................................................................

Adresse .............................................................................................................................................

.............................................................................................................................................

Tel .....................................................

Fax .................................................................

e-mail .................................................... @ ......................................................

* Je n'autorise pas la divulgation de mon nom et mon adresse aux autorités compétentes.

**Date** .......... / ............ / .............. **Signature**

*Merci de retourner cette fiche à Cellule AC Cytotect CP, Euraxi, 10 Rue Gutenberg 37300 Joué-lès-Tours*

*Tél: 0800 006 114- Fax: 02 46 99 03 78*

*e-mail :* *cytotectcp@euraxipharma.fr*

1. Rôle des différents acteurs

## Rôle des professionnels de santé

### Le prescripteur

L’autorisation d’accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d’octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l’information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

* prend connaissance du présent PUT-SP  et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
* vérifie l’éligibilité de son patient aux critères d’octroi du médicament disposant d’une autorisation d’accès compassionnel ;
* informe, de manière orale et écrite via le document d’information disponible en [annexe](#Annexe_4) 3, le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
	+ de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
	+ du caractère dérogatoire de la prise en charge par l’Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l’autorisation d’accès compassionnel;
	+ des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
	+ de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

* soumet la demande d’AAC via e-saturne à l’ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l’absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l’autorisation de l’ANSM, le prescripteur :

* informe le médecin traitant du patient
* remplit la fiche d’initiation de traitement, qu’il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l’établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l’ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché”.

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l’initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

* remplir la fiche de suivi correspondante,
* rechercher la survenue d’effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe](#Annexe_5) 4,
* remplir la fiche d’arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d’arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d’échéance de l’AAC, la demande de renouvellement de l’AAC via e-saturne à l’ANSM.

### Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l’objet d’une AAC.

Le pharmacien :

* complète la fiche d’initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
* commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l’AAC ;
* assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
* déclare tout effet indésirable suspecté d’être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe](#Annexe_5) 4.

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu’il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

## Rôle du patient

Tout patient :

* prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d’information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3)](#Annexe_4) ;
* informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## Rôle du laboratoire

L’entreprise qui est titulaire des droits sur le médicament :

* réceptionne les fiches d’initiation de traitement, de suivi et d’arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
* est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
* collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d’efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1ere page, le rapport de synthèse accompagné d’un projet de résumé qu’il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l’accès compassionnel et transmet après validation par l’ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l’ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu’à l’ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
* sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,
* respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d’être dû au médicament selon les conditions prévues à l’article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
* contacte l’ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d’utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d’avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d’adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
* organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s’assure de l’assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
* s’assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
* approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
* s’est engagé, en cas de développement en cours dans l’indication en vue d’une demande d’AMM, à demander une autorisation d’accès précoce auprès de la HAS et de l’ANSM

## Rôle de l’ANSM

L’ANSM :

* évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
* évalue les demandes d’AAC pour chaque patient,
* valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l’ANSM :

* prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
* évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
* informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
* modifie le PUT-SP en fonction de l’évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d’octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L’ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (https://ansm.sante.fr/documents/reference/#collapse-1) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

## Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC (*à supprimer si pas de CRPV)*

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1ère page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d’identifier et d’évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l’évaluation.

1. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : CYTOTECT CP

Cette annexe comprend :

* un document d’information sur le dispositif d’autorisation d’accès compassionnel
* une [note d’information sur le traitement des données personnelles](#Note_traitement_données).

|  |
| --- |
| **Note d’information sur l’autorisation d’accès compassionnel**  |

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu’il a désignée

**Votre médecin vous a proposé un traitement par** CYTOTECT CP **dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

Qu’est-ce qu’une autorisation d’accès compassionnel ?

Le dispositif d’autorisation d’accès compassionnel (AAC)permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d‘autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L’efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l’ANSM au vu des données disponibles.

L’objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L’AAC s’accompagne d’un recueil obligatoire de données pour s’assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d’utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire qui est titulaire des droits sur le médicament via la mise en place d’un Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l’ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l’ANSM afin d’évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu’il vous est prescrit un médicament dans le cadre d’une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L’objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n’avez donc pas à faire d’examens supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L’AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l’Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N’hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d’accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s’il y en a une.

L’utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

* de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
* de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l’équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

Cytotect CP est une Immunoglobuline humaine dirigée contre le cytomégalovirus (CMVIG)

1 ml de solution contient 50 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G (IgG) et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus (CMV) de 100 U\*.

(\*unités du produit de référence de l'Institut Paul Ehrlich)

Chaque flacon de 10 mL contient : 500mg de protéines plasmatiques humaines (dont au moins 96% d’immunoglobulines G) et un taux d’anticorps anti-CMV de 1 000 U.

Chaque flacon de 50 mL contient : 2 500mg de protéines plasmatiques humaines (dont au moins 96% d’immunoglobulines G) et un taux d’anticorps anti-CMV de 5 000 U.

L'administration de CYTOTECT CP se fait par perfusion intraveineuse à la vitesse de 0,08 ml/kg/h pendant 10 minutes. En cas d'effet indésirable, la vitesse d'administration doit être réduite ou la perfusion arrêtée. Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement jusqu'à 0,8 ml/kg/h, et maintenue jusqu’à la fin de la perfusion.

N’utilisez jamais Cytotect CP Biotest :

• si vous êtes allergique à l’immunoglobuline anti-cytomégalovirus humain, ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament.

• si vous avez un déficit en immunoglobulines A (IgA), en particulier si vous avez des anticorps contre les IgA dans votre sang, car cela pourrait entraîner une anaphylaxie.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de vous administrer Cytotect CP Biotest :

• Si vous recevez de l’immunoglobuline humaine pour la première fois ou après une longue interruption du traitement ou si le produit d’immunoglobuline est modifié. Dans ces cas, les effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment et votre médecin vous surveillera de près.

• si vous êtes allergique aux immunoglobulines. Vous pouvez être allergique aux immunoglobulines sans le savoir, même si vous avez déjà reçu des immunoglobulines et que vous les avez bien tolérées. Cependant, les réactions d’hypersensibilité sont rares.

• si vous avez une infection non traitée ou une inflammation sous-jacente de longue durée (chronique)

• si vous

- êtes en surpoids ou âgé,

- souffrez d’hypertension artérielle (hypertension), de diabète ou d’une maladie vasculaire,

- avoir une tendance accrue à la coagulation sanguine,

- êtes alité depuis longtemps,

- avez un faible volume sanguin (hypovolémie) ou votre sang est plus épais que la normale,

- avez une maladie rénale préexistante ou prenez des médicaments qui peuvent endommager vos reins.

Dans ces cas, il y a un risque accru d’avoir des effets secondaires. Il se peut que votre médecin interrompe le traitement par Cytotect CP Biotest ou prenne d’autres mesures de précaution (par ex. un débit de perfusion particulièrement lent).

Réactions à la perfusion

Si, pendant la perfusion de Cytotect CP Biotest, vous présentez l’un des signes suivants de réaction à la perfusion, c’est-à-dire des maux de tête, des bouffées vasomotrices, des frissons, des douleurs musculaires, une respiration sifflante, une accélération du rythme cardiaque, des douleurs lombaires, des nausées et une pression artérielle basse, informez immédiatement votre médecin si vous remarquez de telles réactions lors de l’administration de Cytotect CP Biotest. Il décidera s’il faut diminuer le débit de perfusion ou arrêter complètement la perfusion et commencer les mesures médicales nécessaires pour traiter ces réactions.»

À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l’utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d’utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C’est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu’il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d’effets indésirables.

**À chaque consultation**

* Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d’un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

**Chez vous, entre les consultations**

Si vous ne vous sentez pas comme d’habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu’il s’agit d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c’est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

Combien de temps dure une autorisation d’accès compassionnel ?

L’AAC est temporaire, dans l’attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d’une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l’autorisation délivrée par l’ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l’ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d’octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d’une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d’un médicament – Traitement des données personnelles ».](#Note_traitement_données)

Pour en savoir plus

* Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l’ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
* Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
* Informations générales sur les autorisations d’accès compassionnel des médicaments (https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l’équipe médicale qui vous suit.

Ce document a été élaboré par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire qui est titulaire des droits sur le médicament, à savoir Biotest Pharma GmbH, Landsteinerstrasse 5 D-63303 DREIEICH Allemagne (Tél: + 49 6103 801 0 ; Fax: +49 (0) 6103 801-150 ; email : mail@biotest.com (le laboratoire Biotest Pharma GmbH ayant lui-même été assisté par le laboratoire désigné comme Exploitant réglementaire du médicament en France, à savoir Grifols France S.A.R.L, 24 rue de Prony 75014 Paris, France (Tél : + 33 1 53 53 08 70 ; email : infomed.gf@grifols.com)), et les membres d’associations de patients NA)

**Note d’information destinée au prescripteur**

1. **Dénomination du médicament**

CYTOTECT CP 100 U/mL, solution pour perfusion

1. **Composition qualitative et quantitative**

Immunoglobuline humaine du cytomégalovirus (CMVIG)

1 ml de solution contient 50 mg de protéines plasmatiques humaines, dont au moins 96% d'immunoglobulines G (IgG) et un taux d'anticorps anti-cytomégalovirus (CMV) de 100 U\*.

*(\*unités du produit de référence de l'Institut Paul Ehrlich)*

Chaque flacon de 10 mL contient : 500mg de protéines plasmatiques humaines (dont au moins 96% d’immunoglobulines G) et un taux d’anticorps anti-CMV de 1 000 U.

Chaque flacon de 50 mL contient : 2 500mg de protéines plasmatiques humaines (dont au moins 96% d’immunoglobulines G) et un taux d’anticorps anti-CMV de 5 000 U.

La répartition des sous-classes d'IgG est approximativement :

IgG1 65 %

IgG2 30 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

La teneur en immunoglobulines A (IgA) est ≤ 2 000 microgrammes/ml.

Les immunoglobulines spécifiques du CMV sont produites à partir de plasma humain.

Pour la liste complète des excipients, reportez-vous à la section 6.1

1. **Forme pharmaceutique**

Solution pour perfusion intraveineuse.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle avec un pH compris entre 5,0-5,6 et une osmolalité de 250-350 mOsm/kg.

1. **Données cliniques**
	1. **Indications thérapeutiques**

Dans le cadre de son autorisation d’accès compassionnel (AAC), le traitement par CYTOTECT CP sera 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 ou en traitement d’une infection à cytomégalovirus.

* 1. **Posologie et mode d’administration**

***Posologie***

Les doses et le schéma posologique dépendent de l'utilisation prévue.

* *Prévention de l'infection à cytomégalovirus (prophylaxie primaire ou secondaire) :*

• Initiation : J0 : 1 ml/kg soit 100U/kg

•Entretien : 1ml/kg. Un total d'au moins 6 doses de 1ml/kg à intervalles de 2 à 3 semaines sont généralement administrées

Le nombre de doses unitaires dépendra de l'état des défenses immunologiques ou de l'intensité de la chimiothérapie.

* *Traitement de l'infection à cytomégalovirus :*

• Initiation : 4ml/kg soit 400UI/kg à J0, J4, J8

• Entretien : 2ml/kg soit 200UI/kg à J12, J16

Sur la base d’une étude publiée sur un nombre limité de patients, des résultats positifs peuvent être obtenus avec une dose de 4ml/kg (4ml = 400U), administrée aux jours 0, 4, 8, suivie d'une dose de 2ml/kg (2ml = 200U) aux jours 12 et 16. (Blacklock H.A et al, Lancet (1985)152-153)

Dans les cas particuliers où une poursuite du traitement est nécessaire, la posologie et la durée du traitement seront adaptées en fonction de la réponse virologique.

Population pédiatrique :

Chez les enfants et adolescents (0-18 ans), la posologie est similaire à celle des adultes, puisqu'elle est basée sur le poids corporel et la réponse clinique selon les conditions précisées précédemment.

 Insuffisance hépatique :

Il n’existe pas de données indiquant qu’un ajustement de la dose est nécessaire.

Patient ayant une Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de la dose n’est nécessaire, sauf s’il est justifié sur le plan clinique, voir section 4.4.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la dose n’est nécessaire, sauf s’il est justifié sur le plan clinique, voir section 4.4.

***Mode d’administration***

Voie intraveineuse

L'administration de CYTOTECT CP se fait par perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,08 ml/kg/h pendant 10 minutes. Se référer à la section 4.4. En cas d'effet indésirable, la vitesse d'administration doit être réduite ou la perfusion arrêtée. Si le produit est bien toléré, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement jusqu'à 0,8 ml/kg/h pour la suite de la perfusion.

* 1. **Contre-indications**
* Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine du cytomégalovirus) ou tout excipient listé à la section 6.1.
* Patients présentant un déficit sélectif en IgA et ayant développé des anticorps anti-IgA, l'administration d'un produit contenant des IgA pouvant entraîner une anaphylaxie.
	1. **Mises en garde et précautions d’emploi**

Traçabilité :

Afin d’améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d’utilisation :

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s’assurant que les patients :

* ne présentent pas d’hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales, en injectant le produit lentement au début de la perfusion ( en injectant le produit lentement au début de la perfusion ( (0.08ml/kg/h)
* sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion pour détecter tout symptôme éventuel. En particulier, lorsqu’ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, lors d’un changement d’immunoglobulines humaines normales ou si un long délai s’est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés à l’hôpital pendant toute la durée de la première administration et pendant l’heure qui suit afin de détecter d’éventuels effets indésirables. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l’administration.

Chez tous les patients, l’administration d’IgIV nécessite :

* Une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d’IgIV.
* La surveillance de la diurèse.
* La surveillance de la créatininémie.
* la non-utilisation concomitante de diurétiques de l’anse (se référer à la section 4.5.).

En cas d’effet indésirable, la vitesse de perfusion doit être réduite ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l’effet indésirable.

**Réaction liée à la perfusion**

Certains effets indésirables sévères (tels que maux de tête, bouffées congestives, myalgie, sifflement, tachycardie, douleurs lombaires, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la section 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de perfusion afin de détecter d’éventuels effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent se produire plus fréquemment :

* chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d’un changement d’immunoglobuline humaine normale ou de long délai depuis la perfusion précédente
* chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente

Hypersensibilité

Les réactions d’hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients

- dont les IgA sont indétectables et qui ont des anticorps anti-IgA

- qui ont toléré un traitement antérieur à l'immunoglobuline humaine normale

En cas de choc, le traitement médical standard de l’état de choc doit être instauré.

Evènements thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d’une association entre l’administration d’IgIV et des événements thromboemboliques tels que l’infarctus du myocarde, l’accident vasculaire cérébral, l’embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une augmentation relative de la viscosité sanguine suite à un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et la perfusion d’IgIV chez les patients obèses et chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d’événements thrombotiques (tels que patients âgés, hypertension artérielle, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients souffrant de troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, patients ayant subi des périodes d'immobilisation prolongées, patients souffrant d'hypovolémie sévère, patients souffrant de maladies qui augmentent la viscosité sanguine).

Chez les patients à risque d’effets indésirables thromboemboliques, les produits à base IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d’insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés tels qu’une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, une surcharge pondérale, l’administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être contrôlés avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale aiguë, et par la suite à des intervalles appropriés. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les produits à base d’IgIV doivent être administrés à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles.

En cas d’atteinte rénale, l’arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d’insuffisance rénale aiguë aient été associés à l’utilisation de nombreuses spécialités d’IgIV contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant étaient responsables de la majorité de ces cas. Chez les patients à risque, l’utilisation de préparations d’IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Cytotect CP ne contient pas de saccharose, de maltose ou de glucose.

Chez les patients à risque d’insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion et à la dose la plus faible possible.

Syndrome de méningite aseptique

Des cas de syndrome de méningite aseptique (SMA) ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives avec une pléiocytose pouvant aller jusqu’à plusieurs milliers de cellules par mm3, principalement de type granulocytaire, et des taux de protéines élevés allant jusqu’à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à forte dose (2 g/kg).

Les patients présentant de tels signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, y compris une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les préparations d’IgIV peuvent contenir des anticorps dirigés contre des groupes sanguins qui sont susceptibles d’agir comme des hémolysines et d’induire la fixation in vivo des immunoglobulines à la surface des hématies, entrainant ainsi un test direct à l’antiglobuline positif (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut survenir à la suite d'un traitement par IgIV en raison d’une séquestration accrue des hématies. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés pour détecter tout signe clinique ou symptôme d’hémolyse. (voir section 4.8)

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Cet effet survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l’administration d’IgIV et est spontanément résolutif dans les 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d’œdème aigu pulmonaire non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI - Transfusion Related Acute Lung Injury)] ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en une à deux heures. Par conséquent, les patients recevant des IgIV doivent être surveillés et la perfusion d’IgIV doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue d’effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d’engager le pronostic vital qui nécessite une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l’administration d’immunoglobulines, l’augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

Le transfert passif d’anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d’anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l’antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures standards de prévention d’infections dues à l’utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent : la sélection des donneurs, le screening de chaque don et des pools de plasma à la recherche des marqueurs spécifiques d’infections, ainsi que l’intégration d’étapes efficaces d’inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Néanmoins, la possibilité de transmission d’agents infectieux ne peut pas être totalement exclue lors de l’administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Cela s’applique également aux virus inconnus ou émergents et autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés, tels que le virus de l’immunodéficience humaine (VIH), le virus de l’hépatite B (VHB) et le virus de l’hépatite C (VHC). Ces mesures peuvent être de valeur limitée contre les virus non enveloppés, tels que le virus de l’hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

On dispose d’une expérience clinique rassurante concernant l’absence de transmission de l’hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines. On considère également que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Population pédiatrique :

Les mises en garde et précautions d’emploi mentionnées pour les adultes s’appliquent également à la population pédiatrique.

* 1. **Interactions avec les autres médicaments et autres types d’interactions**

Vaccins à virus vivants atténués

L’administration d’immunoglobulines peut altérer, sur une période d’au moins 6 semaines à 3 mois, l’efficacité des vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après l’administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s’écouler avant la vaccination par un vaccin à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister jusqu’à 1 an. Par conséquent, les taux d’anticorps doivent être contrôlés chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l’anse

L’utilisation concomitante de diurétiques de l’anse doit être évitée

Population pédiatrique

Il est attendu que les mêmes interactions mentionnées pour les adultes puissent également se produire dans la population pédiatrique.

* 1. **Grossesse/ Fertilité/Allaitement**

Grossesse

La sécurité de CYTOTECT CP chez la femme enceinte n’a pas été établie par des essais cliniques contrôlés ; par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez la femme enceinte ou allaitante.

Il a été démontré que les médicaments à base d'IgIV traversaient la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre. L’expérience clinique avec les immunoglobulines confirmées par des données d’utilisation des Ig anti-CMV (CMVIG), suggère qu’aucun effet délétère n’est attendu sur l’évolution de la grossesse ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Le médecin doit évaluer les risques potentiels et prescrire CYTOTECT CP seulement si cela est clairement nécessaire.~~.~~

L’intérêt des immunoglobulines anti-CMV dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV a été évalué dans plusieurs études publiées dans la littérature, avec des résultats contradictoires. Plus récemment, une étude prospective évaluant l'efficacité et la sécurité de Cytotect CP (200 UI/kg tous les 15 jours jusqu'à la 17e semaine de grossesse au moins) a été arrêtée prématurément compte-tenu d'un nombre plus élevé que prévu de transmissions materno-foetales du CMV indiquant un manque d'efficacité du Cytotect CP.

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n’est attendu.

Fertilité

L’expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu’aucun effet délétère sur la fécondité n’est attendu.

* 1. **Effet sur l’aptitude à la conduite et l’utilisation de machines**
* CYTOTECT CP peut avoir une influence mineure sur l’aptitude à conduire et à utiliser des machines. Les patients qui développent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci soient résolus avant de conduire ou d’utiliser des machines.
	1. **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :

• frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;

• réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B ou AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;

• (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique,

même si le patient n’avait pas présenté de réaction d’hypersensibilité lors d’une administration

antérieure ;

• (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence

indéterminée) ;

• (très rarement), réactions thromboemboliques telles qu’infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ;

• cas de méningite aseptique réversible ;

• cas d’élévation de la créatininémie et/ou d’insuffisance rénale aiguë ;

• cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI).

Pour la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, se reporter à la section 4.4.

*Effets indésirables rapportés au cours d’essais cliniques :*

Dans le programme d’essais cliniques (3 essais cliniques, simple dose) conduit avec des préparations IG CMV incluant 33 patients au total, aucun effet secondaire relié aux produits à base d’IG anti CMV Biotest n’a été observé.

*Effets indésirables rapportés lors de l’expérience post-marketing (*fréquence est indéterminée(ne peut être estimée à partir des données disponibles)) :

|  |  |
| --- | --- |
| **Classification MedDRA (SOC)** | **Effets indésirables** |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie hémolytique |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactique |
| Affections du système nerveux | Céphalées, vertiges |
| Affections gastro-intestinales | Vomissements |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané  | Rash, érythème, éruption cutanée, prurit  |
| Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os  | Douleurs articulaires  |
| Affections du rein et des voies urinaires | Insuffisance rénale aiguë  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration  | Fièvre, frissons, fatigue  |
| Investigations  | Créatinine sanguine augmentée |

.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue de la balance bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté au laboratoire à l’aide de la fiche de déclaration d’effets indésirables.

* 1. **Surdosage**

Un surdosage peut conduire à une hypervolémie et à une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou les patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale (se référer à la section 4.4.).

1. **Propriétés pharmacologiques**
	1. **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire, code ATC : J06BA02.

CYTOTECT CP est un produit à base d'immunoglobulines, fabriqué à partir du plasma de donneurs qui ont un titre élevé d'anticorps anti-cytomégalovirus. Il présente un titre défini et élevé d’anticorps anti-CMV de forte avidité. Il contient également des IgG dirigées contre d’autres agents pathogènes, représentatifs du grand nombre de personnes ayant contribué aux pools de plasma à partir desquels le produit a été fabriqué. La répartition des sous-classes d'IgG est étroitement proportionnelle à celle du plasma normal d'origine humaine.

Mécanisme d’action

Cytotect CP est un produit à base d’immunoglobuline polyclonale spécifique du CMV qui se lie aux antigènes de surface du CMV empêchant ainsi son entrée dans la cellule hôte et présentant les particules virales pour la phagocytose. Les anticorps contenus dans Cytotect CP modulent et interagissent aussi avec les cellules du système immunitaire (cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et T) en exerçant un équilibre immunologique positif en plus de l’inhibition virostatique de la réplication du CMV.

Effets pharmacodynamiques

Le premier mode d’action du Cytotect CP est de se lier au virus circulant. Les anticorps spécifiques du CMV bloquent l’infection de différents types de cellules incluant tous les génotypes du CMV ainsi que des variants du virus résistants aux virostatiques. De plus, Cytotect CP peut activer les cellules immunitaires réactives au CMV pour des réponses immunitaires spécifiques au CMV de longue durée. Il possède également des propriétés immunomodulatrices indépendantes du CMV, impliquées dans la réduction du rejet d’organes.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique des IGCMV a été étudiée dans différentes populations de patients, notamment chez des patients ayant reçu des greffes d'organes solides et de cellules souches. Lors d'une transplantation rénale, les IGCMV ont permis de réduire l'incidence de l'infection à CMV de 41,7 % (groupe témoin) à 21,1 % (groupe Cytotect). Cette diminution a été également observée chez des patients ayant reçu une transplantation pulmonaire où l'incidence de la maladie à CMV a été réduite de 43,3 % (groupe témoin) à 13,2 % (groupe Cytotect), et chez des patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse, où l'incidence de la pneumopathie interstitielle a été réduite de 26,1 % à 3,8 %.

Transplantation rénale

Une étude prospective, randomisée et contrôlée a étudié l'efficacité de la prophylaxie par les CMVIG chez les patients ayant une transplantation rénale. 74 patients ont été inclus et ont reçu un rein cadavérique pour la première fois. Le suivi moyen était de 45 mois. Les patients ont reçu un traitement immunosuppresseurs (méthylprednisolone et cyclosporine A). Dans le groupe « traitement », 38 patients ont reçu une dose de 2 ml/kg de Cytotect CP juste avant la transplantation et ensuite à J1, J2, J4, J18, J32, J46, J60, J74 et J88 après la transplantation. Le groupe « contrôle » était composé de 36 patients qui n'ont pas reçu de Cytotect. Dans le groupe « traitement », 8/38 patients (21,1 %) avaient une infection à CMV et 5/38 patients (13,2 %) une maladie à CMV, alors que dans le groupe « contrôle », 15/36 patients (41,7 %) avaient une infection à CMV et 6/36 patients (16,7 %) une maladie à CMV.

Population pédiatrique

Une étude rétrospective a permis d’étudier l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie par acyclovir combinée à Cytotect CP et d'un traitement précoce par ganciclovir chez des patients pédiatriques ayant une transplantation rénale à haut risque de CMV (79 patients d'un âge moyen de 14,1 ± 4,9 ans, de 2,5 à 20 ans). La période de suivi minimale était de 12 mois. Le traitement par immunosuppresseurs comprenait de la ciclosporine A et des stéroïdes, avec l'ajout d'azathioprine chez 4 patients ayant reçu un rein provenant d'un donneur vivant. Les épisodes de rejet aigu ont été traités par bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse. 39 des patients R- ont reçu 150 mg/kg de Cytotect CP le premier jour postopératoire, 100 mg/kg les jours 15 et 30 et 50 mg/kg les jours 45, 60 et 120 après la transplantation, ainsi que de l'acyclovir par voie orale. 40 patients R+ ont reçu uniquement de l'acyclovir oral à la même dose que les patients R-. En présence d'une infection à CMV, 10 mg/kg de poids corporel par jour de ganciclovir i.v. ont été administrés pendant au moins 2 semaines, ou jusqu'à l'obtention d'une séronégativité. Dans le groupe R- recevant un traitement par Cytotect CP, sur les 33 receveurs séronégatifs pour le CMV (R-) ayant reçu le greffon d'un donneur séropositif pour le CMV (D+), 18 (54,5 %) ont présenté une infection par le CMV et chez 6 receveurs séronégatifs pour le CMV (R-) ayant reçu le greffon d'un donneur séronégatif pour le CMV, aucune infection n'a été observée. Dans le groupe R+ ne recevant que de l'acyclovir, sur les 28 R + CMV ayant reçu un greffon d'un donneur CMV D+, 11 (39,3 %) ont présenté une infection à CMV et sur les 12 R + ayant reçu un greffon d'un donneur CMV D-, un receveur a présenté une infection à CMV, tandis qu'un autre a présenté une infection à CMV (8,3%).

Transplantation cardiaque

Une étude ouverte, comparative et rétrospective a permis d’étudier la prophylaxie combinée du Cytotect CP et du ganciclovir par rapport au Cytotect CP seul chez 207 adultes transplantés cardiaques à haut risque (âge moyen de 52,2 ans) recevant une allogreffe de donneurs séropositifs (D+/R-). Tous les patients ont reçu des globulines antithymocytes polyclonales de lapin comme traitement d'induction. La ciclosporine A, l'azathioprine et la prednisone ont été utilisées comme traitement immunosuppresseur d'entretien. Les épisodes de rejet aigu d'allogreffe ont été traités par un bolus quotidien de prednisone pendant 3 jours consécutifs. Dans le groupe A, 96 patients ont reçu Cytotect CP seul et dans le groupe B, 111 patients ont reçu Cytotect CP avec du ganciclovir. 100 mg/kg de Cytotect CP ont été administrés par voie i.v. avant la transplantation et les jours postopératoires 1, 7, 14, 21 et 28. Les patients atteints d'une maladie à CMV ont été traités par le ganciclovir pendant 21 jours en association avec une réduction du traitement immunosuppresseur. Du Cytotect CP supplémentaire a été administré à intervalles hebdomadaires. Dans le groupe A, 53,1 % des patients avaient une infection à CMV et 32,3 % (31/96 patients) une maladie à CMV. Dans le groupe B, 65,8 % des patients ont été infectés par le CMV et 11,7 % (13/111 patients) ont été atteints d'une maladie à CMV. Quatre décès associés au CMV ont été observés dans le groupe A ; 3 patients sont décédés d'une septicémie sévère à CMV et 1 patient est décédé d'une encéphalite à CMV. Aucun décès associé au CMV n'a été observé dans le groupe B, ce qui reflète un avantage statistiquement significatif de la prophylaxie combinée par Cytotect CP et ganciclovir par rapport à la prophylaxie par Cytotect CP seul (P=0,0326).

Une étude ouverte, menée dans un seul centre, a examiné l'immunisation passive contre le CMV chez des receveurs d'allogreffes adultes (146 patients ayant subi une transplantation cardiaque entre 1984 et 1991, d'un âge médian de 47 ans). La période de suivi allait de 13 à 73 mois (médiane 43 mois). L'immunosuppression d'entretien consistait en de la cyclosporine A et de la prednisone. L'azathioprine a été ajoutée à ce régime chez 11 patients en raison d'un rejet récurrent au cours de la première année. Dans le groupe « traitement », 65 patients CMV (R-) ont reçu 150 mg/kg de Cytotect CP pendant l'opération et 100 mg/kg de Cytotect CP aux jours 2, 7, 14, 28, 42, 56 et 72 après la transplantation, alors que le groupe « contrôle » était composé de 81 patients CMV (R+) qui n'ont pas reçu de prophylaxie CMV. Dans le groupe « traitement », 21/65 (R-) patients (32,3 %) avaient une infection à CMV et 11/65 (R-) patients (16,9 %) avaient une maladie à CMV. Dans le groupe « contrôle », 40/81 patients (R+) (49,4 %) étaient infectés par le CMV et 10/81 patients (R+) (12,3 %) étaient atteints d'une maladie à CMV.

Transplantation pulmonaire

Une étude rétrospective, menée dans un seul centre, a étudié les CMVIG pour la prophylaxie et le traitement de l'infection à CMV (156 patients adultes ayant reçu une transplantation pulmonaire entre 2007 et 2011, d'un âge moyen de 52 ans (intervalle 17-67 ans), ont été analysés). La durée médiane du suivi était de 19,2 mois. Tous les patients ont reçu une induction au basiliximab et une triple immunosuppression (tacrolimus, mycophénolate mofétil, méthylprednisolone suivi de prednisolone). Le ganciclovir i.v. a été instauré chez tous les patients à risque (D+/R- ou R+) au cours de la première semaine suivant la transplantation. Dans le groupe de traitement, 23 patients D+/R- ont reçu 2 ml/kg de Cytotect CP les jours 1, 4, 8, 15 et 30 après la transplantation, puis tous les mois pendant un an, et du valganciclovir pendant 6 mois. Dans le groupe témoin, 133 patients R+ ont reçu du valganciclovir pendant 3 mois. Dans le groupe de traitement, 14/23 (D+/R-) patients (61%) avaient une infection à CMV et 4/23 (D+/R-) patients (17,4%) une maladie à CMV, alors que dans le groupe de contrôle 46/133 (R+) patients (35%) avaient une infection à CMV et 6/133 (R+) patients (4%) une maladie à CMV. La mortalité était de 4/23 (D+R-) patients (17,4 %) dans le groupe de traitement et de 40/133 (R+) patients (30 %) dans le groupe de contrôle.

Une étude rétrospective comparative a examiné la prophylaxie combinée contre le CMV après une transplantation pulmonaire chez 68 patients adultes (âge moyen de 55,8 ans dans le groupe de traitement et de 49,2 ans dans le groupe de contrôle) dont l'allogreffe était séropositive pour le CMV. La période médiane de suivi était de 16,5 mois dans le groupe témoin (5,3 à 69,5 mois) et de 23,8 mois dans le groupe d'étude (11,9 à 35 mois). Dans le groupe de contrôle, 30 patients (transplantés de 1994 à 2000) ont reçu du ganciclovir seul pendant les 3 premiers mois postopératoires, dans le groupe de traitement, 38 patients (transplantés de 2000 à 2004) ont reçu un traitement supplémentaire avec 1 ml/kg de Cytotect CP en 7 doses au cours du premier mois post-transplantation.

Tableau 1: Résultats de l’étude

|  | Groupe “Traitement” (ganciclovir + Cytotect CP) (N=38) | Groupe “contrôle” (ganciclovir seul) (N=30) |
| --- | --- | --- |
| Survie à 1 an | 81.6% | 63.3% |
| Survie à 3 ans | 71.5% | 40% |
| 1 an sans aucune réactivation du CMV ou d’infection *de novo* | 71.5%  | 51.1% |
|  | Groupe “Traitement” (ganciclovir + Cytotect CP) (N=38) | Groupe “contrôle” (ganciclovir seul) (N=30) |
| 3 ans sans aucune réactivation du CMV ou d’infection *de novo* | 66.4% | 30% |
| Développement d’une maladie à CMV au cours du suivi | 13.2% | 43.3% |
| Développement d’une pneumopathie à CMV  | 13.2% | 33.3% |
| Survenue d’un syndrome CMV | 0% | 10% |
| Absence de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) à 1 an (BOS) | 91.0% | 69.7% |
| Absence de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) à 1 an (BOS) | 82% | 54.3% |
| Décès liés au CMV | 0% | 16.7% |

Greffe de moelle osseuse (BMT)

Une étude comparative randomisée a examiné l'utilisation des CMVIG dans la prévention de l'infection à CMV chez 49 patients adultes atteints de leucémie et ayant reçu une greffe de moelle osseuse allogénique provenant de frères et sœurs HLA compatibles (âge moyen 22 ans (Cytotect CP) et 22,5 ans (contrôle)). Le suivi a été de 110 jours. Tous les patients ont été conditionnés avec du cyclophosphamide et une irradiation corporelle totale. Dans le groupe de traitement, 26 patients ont reçu 1 ml/kg de Cytotect CP, dans le groupe de contrôle, 23 patients ont reçu 2 ml/kg d'immunoglobuline normale le 7e jour et les 13e, 33e, 73e et 93e jours après la BMT. Au cours des 110 premiers jours suivant la BMT, 1/26 patients (4%) ont développé une pneumonie interstitielle liée au CMV dans le groupe « traitement » et 6/23 patients (26%) dans le groupe « contrôle ». Deux patients du groupe traité par Cytotect CP ont développé une pneumopathie interstitielle liée au CMV après l'arrêt du traitement (jours 143 et 153).

Une étude ouverte et non comparative a montré la réduction de la maladie à CMV par une prophylaxie à l'aide des CMVIV et d'acyclovir par voie orale chez 93 adultes ayant reçu une greffe de moelle osseuse (âge médian de 22 ans, intervalle de 1 à 49 ans). Une GVHD aiguë a été rapportée chez 43 (48,3 %) (grade <II), 18 (20,2 %) (grade II) et 28 (34,3 %) (grade III-IV) patients. Une irradiation corporelle totale a été appliquée selon un schéma fractionné du 3e au 1er jour. 100 mg/kg de Cytotect CP ont été administrés deux fois avant la BMT, puis toutes les trois semaines jusqu'au 100e jour après la BMT. 11/93 patients (11,8 %) ont présenté des signes d'infection à CMV. Parmi eux, 6 patients ont développé une infection à CMV pendant la période où ils ont reçu une prophylaxie par CMVIV, et 5 patients ont réactivé le virus après l'arrêt du Cytotect CP. Parmi les patients souffrant de GVHD sévère, 10/38 patients (26,2%) ont développé une infection à CMV, contrairement à seulement 1/55 patients (1,8%) qui ont souffert de GVHD légère.

Résultats des méta-analyses

Des méta-analyses des données de la littérature sur l'efficacité clinique ont été réalisées pour analyser toutes les données publiées sur Cytotect CP dans l'indication approuvée de prophylaxie, indépendamment de la conception de l'étude. Le taux d'infection à CMV a été déterminé comme paramètre analysé pour le critère d'évaluation principal. Une méta-analyse regroupe toutes les études, quel que soit le type de transplantation, et une autre uniquement les transplantations d'organes solides (greffe de moelle osseuse/leucémie non incluse) (résultats montrés dans le tableau 2).

Table 2: Résultats des méta-analyses:

|  | **Groupe « Cytotect CP »**n/N%95% Clopper-Pearson CI | **Groupe “contrôle”**n/N%95% Clopper-Pearson CI |
| --- | --- | --- |
| Méta-analyse(toutes indications de transplantation) | 422/113737.1%34.3% - 40.0% | 286/63744.9%41.0% - 48.9% |
| 2-sided chi-square test: Valeur du p = 0.001 |
|  | **Groupe « Cytotect CP »**n/N%95% Clopper-Pearson CI | **Groupe “contrôle”** n/N%95% Clopper-Pearson CI |
| Méta-analyse(Transplantation d’organes solides (rénale, coeur et poumon) | 390/96940.2%37.1% - 43.4% | 283/60346.9%42.9% - 51.0% |
| 2-sided chi-square test: Valeur du p = 0.009 |

Dans les deux analyses, une réduction significative de l'infection à CMV a été observée chez les patients traités par Cytotect CP. Toutes indications confondues, le taux d'infection à CMV est passé de 44,9 % des patients du groupe témoin à 37,1 % des patients du groupe Cytotect CP (p = 0,001). Si l'on considère uniquement les transplantations rénales, cardiaques et pulmonaires, la réduction est passée de 46,9 % à 40,2 % de tous les patients (p = 0,009).

* 1. **Propriétés pharmacocinétiques**

Cytotect CP est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après l’administration intraveineuse. Elle diffuse relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l’équilibre est atteint entre le compartiment intravasculaire et le compartiment extravasculaire après environ 3-5 jours.

CYTOTECT CP a une demi-vie d’environ 25 jours. Cette demi-vie peut varier d’un patient à l’autre, et dépend de l’état clinique.

Les IgG et les complexes IgG sont métabolisés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

* 1. **Données précliniques**
* Les immunoglobulines sont des composants naturels du corps humain. Les études de toxicité par administration réitérée et les études d’embryo-foetotoxicité ne sont pas possibles compte tenu de l’induction d’anticorps dirigés contre les protéines humaines et des interférences engendrées par ces derniers.
* Etant-donné que l'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines ne suggère pas d’effets tumorigènes ou mutagènes, des études expérimentales, en particulier sur des espèces hétérologues, ne sont pas jugées nécessaires.
1. **Caractéristiques pharmaceutiques**
	1. **Excipients**

Glycine, eau p.p.i

* 1. **Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres préparations, ni avec d’autres produits IgIV.

* 1. **Durée de conservation**

3 ans.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

* 1. **Conditions de conservation**

Conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

* 1. **Nature du contenant**
* 10 ml ou 50 ml de solution pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi en flacon (verre de type II) muni d’un bouchon (bromobutyle) et d’une capsule (aluminium).
* Une boîte contient :
* 1 flacon de 10 ml (1000 U) de solution pour perfusion ou,
* 1 flacon de 50 ml (5000 U) de solution pour perfusion.
	1. **Précautions particulières d’élimination et de manipulation**

Le produit doit être amené à température ambiante ou corporelle avant son utilisation.

Le produit doit être inspecté visuellement avant utilisation afin de s'assurer de l'absence de particules en suspension ou de coloration anormale. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pale. Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

1. **TITULAIRE DE L’AUTORISATION d’ACCES COMPASSIONNEL**

BIOTEST Pharma GmbH

Landsteinerstrasse 5

63303 DREIEICH

ALLEMAGNE

Tél: + 49 6103 801 -0

Fax: +49 (0) 6103 801-150

Email: mail@biotest.com

 **8. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

07/2022

|  |
| --- |
| Note d’information à destination des patients sur le traitement des données personnelles |

Dans le cas où le patient est dans l’incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu’il a désignée.

Un médicament dispensé dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c’est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c’est-à-dire l’utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est Biotest AG Il s’agit du titulaire des droits relatifs au médicament en accès compassionnel.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d’une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l’AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d’évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

## Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l’évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d’autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l’accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l’Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l’adresse suivante : NA

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l’industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) relatifs au dispositif d’accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

* votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
* les informations relatives à votre état de santé : notamment l’histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
* les informations relatives aux conditions d’utilisation du médicament impliquant notamment : l’identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d’utilisation du médicament ;
* l’efficacité du médicament ;
* la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
* les motifs des éventuels arrêts de traitement.

À conserver uniquement lorsqu’elles sont strictement nécessaires au regard du produit prescrit et de la pathologie en cause.

Sont également collectées :

* l’origine ethnique ;
* les données génétiques ;
* la vie sexuelle ;
* la consommation de tabac, d’alcool et de drogues.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Biotest AG et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Grifols France à l’ANSM ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d’être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu’aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles hors Union européenne.

Vos données pourront faire l’objet d’un transfert vers des organismes établis en dehors de l’Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Aucune donnée ne pourra faire l’objet d’aucun transfert vers des organismes établis en dehors de l’UE.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Biotest AG.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de dix ans suivant l’approbation par l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer le laboratoire pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant une période conforme à la réglementation en vigueur à partir de l’autorisation de mise sur le marché. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l’évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

* + - à consulter vos données personnelles ;
		- à les modifier ;
		- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d’être traité par un médicament dispensé dans le cadre d’AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l’effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante datenschutz@biotest.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr.

Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables
suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières

## Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu’il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables/situations particulières qu'il, ou son entourage, suspecte d’être liés à l’utilisation du médicament.

## Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d’utilisation conformes ou non conformes aux termes de l’autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d’usage détourné, d’abus, d’erreur médicamenteuse, d’exposition professionnelle, d’interaction médicamenteuse, d’un défaut de qualité d’un médicament ou de médicaments falsifiés, d’une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d’une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d’une exposition au cours de l’allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

* toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu’elle soit avérée, potentielle ou latente,
* toute suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
* toute suspicion de transmission d’agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
* toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l’allaitement sans survenue d’effet indésirable ;
* toute situation jugée pertinente de déclarer.

## Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

## Comment et à qui déclarer ?

**Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

**Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d’une autorisation d’accès compassionnel.

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

1. Conformément au II de l’article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique [↑](#footnote-ref-1)