
Résumé de rapport de synthèse n°14

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

Période du 22 septembre 2024 au 19 septembre 2025

1- Introduction

CYTOTECT® CP Biotest 100 U/ml, solution pour perfusion, est une préparation d'immunoglobulines G, avec un taux d'anticorps spécifiques anti-cytomégalovirus d'au moins 100 U/ml.

Cette spécialité est disponible en France depuis septembre 2014 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) comprenant des formulaires de suivi a par la suite été mis en place le 12 mars 2018. La première ATU dans le cadre du PUT a été octroyée le 22 mars 2018. Depuis juillet 2021, les ATU nominatives sont renommées autorisations d'accès compassionnel (AAC).

Dans le cadre de cet accès compassionnel (AC), le traitement par Cytotect CP Biotest est évalué au cas par cas dans les situations d'impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles) en prophylaxie d'une infection à cytomégalovirus ou en traitement d'une infection à cytomégalovirus.

Ce médicament ne dispose pas à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Un nouveau protocole d'utilisation thérapeutique est en place depuis le 05/03/2025 : la fréquence des rapports est désormais annuelle.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période considérée :

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

Depuis le début de l'AAC :

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

Caractéristiques générales des patients

Concernant les 511 patients inclus depuis le début de l'AAC, il y avait plus d'hommes que de femmes [57 % versus 43 % ; 102 données manquantes (DM)] avec un sexe ratio de 1,3. L'âge médian était de 57 ans (0 – 83) (100 DM). Parmi les patients inclus dont l'âge était connu : 391 étaient des adultes, 8 des adolescents (≥ 12 ans < 18 ans) et 12 des enfants (< 12 ans).

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

Variables		Période 14	Total
		22SEP2024 - 19SEP2025 (N=91)	(N=511)
Sexe	Homme	50 (62.5%)	233 (57%)
	Femme	30 (37.5%)	176 (43%)
	Manquant	11	102
Age (ans)	N	79	411
	Moyenne \pm ET	53.6 \pm 16.3	52.5 \pm 17.2
	Médiane	58.0	57.0
	Min. ; Max.	0 ; 79	0 ; 83
	Manquant	12	100
Age (par classe)	Adolescent	1 (1.3%)	8 (1.9%)
	Adulte	75 (94.9%)	391 (95.1%)
	Enfant	3 (3.8%)	12 (2.9%)
	Manquant	12	100

Caractéristiques de la maladie

Au cours de la période considérée, parmi les 91 patients inclus, 75 étaient transplantés (96,2 %) et 3 n'étaient pas transplantés (3,8 %) (12 DM). Les 3 patients non transplantés recevaient le traitement dans un contexte de :

- Lymphome du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (2 patients)
- Immunosuppression dans le cadre d'un glioblastome sous corticostéroïdes (1 patient)

Parmi les 511 patients inclus depuis le début de l'AAC, 385 patients étaient transplantés (93,7 %) et 26 n'étaient pas transplantés (6,3 %) (100 DM). Les 26 patients non transplantés recevaient le traitement dans un contexte de :

- Réactivation du CMV et récurrence de purpura thrombopénique immunologique (PTI) / déficit immunitaire primitif avec hypogammaglobulinémie (1 patient),
- Colite à CMV chez une femme enceinte (1 patient),
- Infection congénitale à CMV (3 patients),
- Infection chronique à CMV (1 patient),
- Infection à VIH (5 patients dont 2 au stade SIDA),
- Infection à VIH au stade SIDA et and lymphome non-hodgkinien à grandes cellules (1 patient),
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (2 patients),
- Déficit immunitaire primitif sévère (2 patients),
- Immunosuppression dans le cadre d'un glioblastome sous corticostéroïdes (1 patient).
- Dermatomyosite / anti MDRS / immunodépression profonde / maladie à CMV (1 patient),
- APDS 2 (syndrome de PI3K delta activé) avec maladie de Hodgkin (1 patient),
- Myélome multiple en progression (1 patient)
- Lymphome T angio-immunoblastique (1 patient),
- Leucémie lymphoïde chronique (1 patient),
- Lymphome de Hodgkin (1 patient),
- Leucémie lymphoïde aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à CMV, aspergillose et pneumocystose pulmonaire (1 patient),
- Lymphome du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (2 patients),

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

Transplantation	Période 14 (N=91)	Total (N=511)
Oui	75 (96.2%)	385 (93.7%)
Non	3 (3.8%)	26 (6.3%)
Manquant	13	100
Organes transplantés reçus		
	N=75	N=385
Rein	26 (41.9%)	130 (44.1%)
Poumon	18 (29%)	103 (34.9%)
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)	13 (17.3%)	89 (23.2%)
<i>Sang périphérique</i>	9 (75%)	55 (63.2%)
<i>Moelle osseuse</i>	3 (25%)	27 (31%)
<i>Sang de cordon</i>	0 (0%)	5 (5.7%)
<i>Information manquante</i>	1	2

Cœur	16 (25.8%)	39 (13.2%)
Foie	1 (1.6%)	11 (3.7%)
Foie / poumon	1 (1.6%)	4 (1.4%)
Cœur / rein	-	3 (1%)
Poumon / rein	-	2 (0.7%)
Foie / rein	-	2 (0.7%)
Cœur / poumon	-	1 (0.3%)
Manquant	-	1

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

Selon les données collectées dans les fiches, 194 patients (54,3 % ; 154 DM) avaient des signes cliniques de maladie à CMV, avant l'administration de Cytotect CP Biotest.

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

Variables		Période 14 (N=91)	Total (N=511)
Délai entre la première réactivation virale et l'initiation de traitement (ans)	N	8	186
	Moyenne ± ET	0.495 ± 0.548	0.837 ± 1.981
	Médiane	0.375	0.375
	Min. ; Max.	0.02 ; 1.65	0.01 ; 23.12
	Manquant	83	325
Nombre d'épisodes de réactivation virale (à ce jour)	N	58	320
	Moyenne ± ET	2.4 ± 1.8	2.1 ± 1.5
	Médiane	2.0	2.0
	Min. ; Max.	0 ; 8	0 ; 15
	Manquant	33	191
Charge virale CMV (IU/mL)	N	54	327
	Moyenne ± ET	245729± 833210	178636 ± 655938
	Médiane	4117	5635
	Min. ; Max.	64 ; 4645475	0 ; 5609706
	Manquant	37	184
Délai entre la première réactivation virale et la transplantation (mois)	N	61	319
	Moyenne ± ET	10.8 ± 26.0	12.0 ± 28.6
	Médiane	4.5	4.4

Variables		Période 14 (N=91)	Total (N=511)
	Min. ; Max.	0 ; 179.6	0 ; 240.2
	Manquant	30	192
Signes cliniques de la maladie à CMV	Non	35 (49.3%)	163 (45.7%)
	Oui	36 (50.7%)	194 (54.3%)
	Manquant	20	154

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

Tableau 4: Raisons de prescription de Cytotect CP Biotest

Variables		Période 14 (N=91)	Total (N=511)
Résistance à un ou plusieurs antiviraux	Non	25 (36.8%)	156 (41.5%)
	Oui	43 (63.2%)	220 (58.5%)
	Manquant	23	135
Efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux	Non	27 (47.4%)	139 (42.1%)
	Oui	30 (52.6%)	191 (57.9%)
	Manquant	34	181
Contre-indications à un ou plusieurs antiviraux	Non	38 (66.7%)	163 (49.4%)
	Oui	19 (33.3%)	167 (50.6%)
	Manquant	34	181

Concernant l'ensemble des patients inclus dans l'AAC (N=511), l'accès compassionnel de Cytotect CP Biotest a plus souvent été demandé pour le traitement de l'infection/la maladie à CMV (77,4 %) que pour la prévention (22,6 %). Pour 57,8 % des patients (125 DM), le traitement par Cytotect CP Biotest était prévu en association avec un autre traitement anti-CMV.

Tableau 5 : Objectifs de traitement et association prévue

Variables		Période 14 (N=91)	Total (N=511)
Objectifs de traitement	Prévention	12 (29.3%)	86 (22.6%)
	Traitement de l'infection à CMV	0 (0%)	112 (29.4%)
	Traitement de la maladie à CMV	29 (70.7%)	183 (48%)
	Manquant	50	130

Variables		Période 14 (N=91)	Total (N=511)
Association de traitement envisagée	Non	19 (27.9%)	163 (42.2%)
	Oui	49 (72.1%)	223 (57.8%)
	Manquant	23	125

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 37 centres incluant 70 médecins ont participé à l'AC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Ile de France (16 patients ; 17,6 %).

Depuis le début de l'AAC, 75 centres incluant 314 médecins ont participé à l'AC. La région la plus représentée en France en nombre de patients inclus était la région Ile-de-France (122 patients ; 23,9 %) suivi de la région Occitanie (67 patients ; 13,1 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Depuis le début de l'AAC, 237 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi / arrêt de traitement reçues.

129 patients ont arrêté leur traitement :

- 84 en accord avec le schéma thérapeutique,
- 16 pour décès non relié au Cytotect CP Biotest,
- 13 pour une efficacité insuffisante,
- 1 pour effet indésirable (insuffisance rénale aiguë),
- 2 pour efficacité insuffisante et infection ou maladie à CMV,
- 1 pour efficacité insuffisante et arrêt avant accouchement,
- 1 pour efficacité insuffisante et introduction du Maribavir,
- 1 pour efficacité insuffisante et dialyse,
- 1 pour infection ou maladie à CMV,
- 1 pour charge virale indétectable et majoration d'une insuffisance rénale préexistante,
- 1 pour efficacité insuffisante et décès non relié au Cytotect CP Biotest,
- 1 pour test CMV positif,
- 1 pour difficultés d'injection chez un patient avec des troubles cognitifs,
- 1 pour maladie du greffon contre hôte aiguë résistante aux corticoïdes,
- 1 pour grossesse non évolutive permettant la reprise du valganciclovir,
- 1 pour accouchement,

c. Données d'efficacité

Au cours de la période, parmi les 10 patients exposés à Cytotect CP Biotest, l'objectif de traitement était la prévention pour 3 patients (30 %), le traitement de l'infection ou de la maladie à CMV pour 2 patients (20 %) et pour 5 patients (50 %), l'information était manquante.

Depuis le début de l'AAC, parmi les 237 patients exposés, l'objectif de traitement était la prévention pour 64 patients (27,0 %), le traitement de l'infection ou la maladie à CMV pour 154 patients (65,0 %) et pour 19 patients (8,0 %), l'information était manquante.

Prévention de l'infection à CMV

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

- Pas de réactivation du CMV : 31 patients (48,4 %) ;
- Réactivation du CMV : 5 patients (7,8 %) ;
- Non évaluable : 1 patient (1,6 %) ;
- Information manquante : 27 patients (42,2 %).

Traitement de l'infection à CMV

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

- Complète : 58 patients (37,7 %) ;
- Partielle : 44 patients (28,6 %) ;
- Stable : 20 patients (13,0 %) ;
- Progression : 10 patients (6,4 %) ;
- Non évaluable : 8 patients (5,2 %) ;
- Information manquante : 14 patients (9,1 %).

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Un cas non grave a été rapporté sur la période :

Il s'agit d'un patient sexagénaire ayant présenté une hypertension le même jour de l'administration de Cytotect CP Biotest. Le traitement par Cytotect CP Biotest a été arrêté. L'évènement s'est résolu et a été évalué comme non grave. Ce cas a été considéré relié au Cytotect CP Biotest.

Au cours de la période :

- un arrêt de traitement a été rapporté (cf cas décrit ci-dessus).
- aucune exposition au cours de la grossesse / allaitement n'a été rapporté
- aucune autre situation spéciale n'a été rapportée.

Données cumulées :

Depuis le début de l'AAC, 21 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant Cytotect CP Biotest. Parmi ces 21 cas, 14 étaient considérés comme graves : 1 cas de maladie du greffon contre l'hôte intestinale chronique et affection aggravée (non relié), 2 cas d'insuffisance rénale aiguë (reliés), 1 cas de créatinine sanguine augmentée et inefficacité médicamenteuse (non relié), 1 cas d'anémie hémolytique et d'insuffisance médullaire (non relié), 1 cas d'insuffisance rénale (non relié), 1 cas de thrombose veineuse profonde (peut-être relié), 1 cas de paresthésie et neuropathie sensorielle périphérique (non relié), 1 cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (relié), 1 cas d'échec thérapeutique (relié), 1 cas d'hémorragie alvéolaire avec choc réfractaire (non relié), 1 cas de frissons et fièvre (relié), 1 cas d'aggravation d'éruption cutanée et d'éruption cutanée (relié) et 1 cas d'exposition fœtale au cours de la grossesse (relié).

Parmi les 14 cas graves, 2 étaient d'évolution fatale :

- 1 cas d'échec de traitement chez un patient de 40 ans traité par Cytotect CP Biotest 3 jours après l'arrêt des agents virostatiques. Le médecin a arrêté le traitement après 2 semaines ; la charge virale étant passée de 8700 copies/mL à 26000 copies/mL. Quatre mois et 21 jours après l'arrêt du traitement, le patient est décédé en raison d'une mucormycose (relié).
- 1 cas de choc réfractaire, hémorragie alvéolaire et arrêt cardio-respiratoire chez une patiente de 23 ans. La patiente, hospitalisée pour détresse respiratoire aiguë secondaire à une pneumopathie à CMV avec défaillance multi-organes, a reçu une administration de Cytotect CP Biotest. Elle a présenté, un jour plus tard, un état de choc réfractaire compliqué d'un arrêt cardiaque (probablement non relié).

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

Depuis le début de l'AAC, 10 cas (13 EI) d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables et 1 cas (1 EI) de réduction de dose ont été rapportés.

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement sont les suivants : insuffisance rénale aiguë (2 PTs), thrombose veineuse profonde (1), syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (1), frissons (1), neuropathie périphérique sensorielle (1), paresthésie (1), anémie hémolytique (1), insuffisance médullaire (1), éruption cutanée (1), condition aggravée (1), exposition fœtale au cours de la grossesse (1) et hypertension (1).

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

Exposition au cours de la grossesse / allaitement

6 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés en France dans le cadre des AAC : 1 cas perdu de vue, 1 cas avec naissance d'un nourrisson en bonne santé, 1 cas avec naissance d'un nourrisson présentant une anomalie congénitale détectée à l'échographie morphologique avant

l'administration du Cytotect CP Biotest, 1 cas d'une fausse couche spontanée avec mort fœtale in utero à 10-12 semaines d'aménorrhée (aucune malformation congénitale n'a été rapportée pour ce cas) et 2 cas (1 pour la mère et 1 pour le nouveau-né) avec un bébé né prématurément à 26 semaines d'aménorrhée et dont la mère avait présenté une prééclampsie associée à la récurrence de sa néphropathie (hypertension artérielle maligne).

Au niveau international, 129 cas d'exposition maternelle au Cytotect CP Biotest au cours de la grossesse ont été rapportés en cumulé jusqu'au 19 septembre 2025, avec les issues de grossesse suivantes : naissance vivante (n=109), perdu de vue (n=17), interruption de grossesse (N=2), mort fœtale (n=1). Il n'y a pas de signal de pharmacovigilance identifié sur la base des cas rapportés.

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

Situations spéciales avec ou sans effet indésirable

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

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

Données de sécurité issues des essais cliniques :

Au cours de la période, une étude non interventionnelle (Biotest NIS-021) chez les patients avec transplantation cardiaque ou pulmonaire est en cours. En septembre 2025, 467 patients ont été inclus. A la date de ce rapport, 6 cas graves ont été rapportés :

- 1 AVC, 1 PRES syndrome et une crise d'épilepsie avec paralysie de Todd dans lesquels les patients ont présenté des crises d'épilepsie. L'imputabilité du Cytotect CP Biotest a été jugée douteuse dans les 3 cas.
- Et 3 infections à CMV, considérées comme des manques d'efficacité.

3- Conclusion

Ce 14^{ème} rapport couvre la période annuelle du 22/09/2024 au 19/09/2025 de l'AAC Cytotect CP Biotest. Au cours de cette période, 91 patients ont été inclus (validés par l'ANSM), dont 10 ont été confirmés exposés au traitement (d'après les fiches de suivi reçues).

Depuis le début de l'AAC, 511 patients ont été inclus (validés par l'ANSM) et 237 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les fiches de suivi reçues.

Concernant la sécurité, 21 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest depuis le début de l'AAC. Parmi ces 21 cas, 14 étaient considérés comme graves dont 2 étaient d'évolution fatale.

La revue des cas reçus au cours de la 14^{ième} période du rapport n'a pas mis en exergue de nouveau signal de sécurité pour cette spécialité. Le rapport bénéfice/risque de Cytotect CP Biotest reste inchangé, dans l'indication du PUT.