

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 2 CYTOTECT CP Biotest

Période du 22 septembre 2018 au 21 mars 2019

I. Introduction

CYTOTECT CP Biotest 100 U/ml, solution pour perfusion est disponible en France depuis septembre 2014 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) comprenant des formulaires de suivi a par la suite été mis en place le 12 mars 2018. La première ATU dans le cadre du PUT a été octroyée le 22 mars 2018.

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

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

II.1.a/ *sur la période considérée*

Sur la période considérée, au total :

- 19 centres incluant 25 médecins ont prescrit une initiation de traitement par Cytotect CP Biotest dans le cadre de l'ATU nominative. 27 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; tous étaient adultes.
- 10 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 37% des demandes de traitement). Parmi eux :
 - o 1 patient a arrêté le traitement en accord avec le schéma thérapeutique.
 - o 9 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 27 patients inclus :

- Autant d'hommes que de femmes avec un âge médian de 53 ans [22-71].
- 23 ont été transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 39,1%), poumon (34,8%) ou rein (26,1%).
- 1 patiente enceinte a été traitée pour une primo-infection à CMV.
- 1 patient était atteint d'un lymphome de Hodgkin.
- Pour 2 patients, le contexte de traitement n'a pas été documenté.

Pour les patients transplantés, le délai médian entre la transplantation et l'initiation du traitement par Cytotect CP était d'environ 3 mois en CSH et 7 mois en organe solide.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (56,5%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (78,3%) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (63,6%).

Sur les 27 patients, l'objectif de traitement était la prévention pour 1 patient ou le traitement de l'infection à CMV pour 23 patients (l'objectif était non documenté pour 3 patients).

Concernant les 10 patients confirmés traités avec des données de suivi disponibles :

La durée médiane de suivi était de 19,5 jours. L'objectif de traitement était la prévention pour 1 patient ou le traitement pour 8 patients de l'infection à CMV.

La réponse clinique / virologique du patient en traitement préventif était stable (pas de réactivation virale).

La réponse clinique / virologique des patients en traitement de l'infection à CMV était : complète (disparition de tous les signes liés au CMV) pour 1 patient (12,5%), partielle (amélioration des signes liés au CMV) pour 5 patients (62,5%) et stable (absence de réponse ou de progression) pour 2 patients (25%) et non documentée pour un patient (12,5%).

II.1.b/ en cumulé

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

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

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

- 79 patients ont été inclus (ATU octroyée par l'ANSM) ; 71 adultes et 2 enfants.
- 37 patients ont été confirmés traités selon les formulaires de suivi reçus (soit 47% des demandes de traitement). Parmi eux :
 - o 8 patients ont arrêté le traitement (7 en accord avec le schéma thérapeutique et un en raison d'une efficacité insuffisante)
 - o 29 patients ont poursuivi leur traitement (pas de formulaire de suivi reçu à ce jour).

Concernant les 79 patients inclus :

56,2% d'hommes, 42,8% de femmes, l'information était manquante pour 6 patients), avec un âge médian de 53 ans [1-80]. Sur les données recueillies, 70 patients étaient transplantés. Les organes transplantés étaient : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH ; 38,6%), rein (25,7%), poumon (24,3%), cœur (4,3%), foie (4,3 %), foie/poumon (1,4 %) ou cœur/poumon (1,4 %). 37 patients avaient des signes cliniques de maladie à CMV, soit 52,9%. Le délai médian entre la transplantation d'organe et l'initiation du traitement par Cytotect CP était d'environ 7 mois.

Cytotect CP Biotest a été prescrit en cas de contre-indication à un ou plusieurs antiviraux (48,5%), d'efficacité insuffisante à un ou plusieurs antiviraux (78,5%) et/ou de résistance à un ou plusieurs antiviraux (69,1%). L'objectif de traitement était la prévention (13,7%) ou le traitement (86,3%) de l'infection à CMV (86,3%) (l'objectif est non documenté pour 6 patients).

Concernant les 37 patients confirmés traités :

- Lorsque l'objectif était la prévention de l'infection à CMV ; le Cytotect CP a permis la prévention de l'infection à CMV chez 7/9 patients (soit 77,8%).
Les réponses cliniques / virologiques des patients en prévention de l'infection à CMV étaient les suivantes ; pas de réactivation pour 7 patients (77,8%) et 2 patients ont réactivé (22,2%).
- Lorsque l'objectif était le traitement de l'infection à CMV ; Cytotect CP a permis une réponse (complète ou partielle) de la charge virale du CMV chez 17/23 patients (soit 73,9%).
La réponse clinique / virologique des patients en traitement de l'infection à CMV était : complète pour 6 patients (26,1%), partielle pour 11 patients (47,8%), stable pour 5 patients (21,7%), en progression pour 1 patient (4,4%) et inconnue pour 3 patients (13%).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a/ sur la période considérée

En France :

4 cas de pharmacovigilance [incluant 5 effets indésirables (EI)] du Cytotect CP Biotest ont été rapportés chez 4 patients.

Les effets non graves correspondent à une hypotension et à des frissons.

Un cas grave d'insuffisance rénale aiguë a nécessité l'arrêt du traitement. Le patient présentait une maladie rénale chronique préexistante et recevait également de nombreux médicaments concomitants dont certains affectant la fonction rénale. Le rôle de Cytotect CP Biotest n'a pas été écarté. L'évolution est inconnue.

Une anémie hémolytique et une insuffisance médullaire ont été considérées comme graves. L'aplasie médullaire était préexistante et l'anémie hémolytique auto-immune s'est améliorée sous Cytotect CP Biotest. L'évolution a été favorable sous corticothérapie.

Un cas d'exposition au cours de la grossesse a été signalé : une patiente de 36 ans, enceinte de 20 semaines, a reçu Cytotect CP Biotest à 100 UI/kg pendant 1 mois pour une primo-infection à CMV.

A l'international :

Au cours de la période couverte par ce rapport, 2 EI non graves, un rash maculopapuleux et une hyperthermie chez 1 patient, ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest en dehors de la France.

II.2.b/ en cumulé

En France :

Du début des ATU (septembre 2014) jusqu'au 21 mars 2019, 10 cas de pharmacovigilance (9 EI graves et 4 EI non graves) ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Parmi les 10 cas, 6 étaient considérés comme graves : 1 cas de maladie chronique intestinale du greffon contre l'hôte et affection aggravée (non relié), 2 cas d'insuffisance rénale aiguë (reliés), 1 cas de créatinine sanguine augmentée et inefficacité médicamenteuse (possiblement relié), 1 cas d'anémie hémolytique et d'insuffisance médullaire (non relié) et 1 cas d'insuffisance rénale (non relié).

A l'international :

Depuis sa mise sur le marché (4 janvier 2000) jusqu'au 21 mars 2019, 41 effets indésirables ont été rapportés avec Cytotect CP Biotest. Seize (39%) effets étaient graves avec signalement de 2 cas avec une évolution fatale (1 choc cardiogénique avec myocardite infectieuse chez un nourrisson de 46 jours, 1 hépatite virale C chez une enfant de 3 ans) et considérés comme non reliés au Cytotect CP Biotest par le notificateur.

Conclusion

Sur la base des données recueillies sur la période couverte par ce 2^{ème} rapport de surveillance de l'ATU nominative protocolisée de Cytotect CP Biotest, il n'a pas été identifié de nouveau signal de sécurité pour cette spécialité. Aucune modification du PUT, de la note d'information médecin ou patient n'est jugée nécessaire.

Le rapport bénéfice/risque de Cytotect CP Biotest reste inchangé.