

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE****RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°3**

<b>MaaT013 150 mL</b> <b>Suspension pour lavement rectal</b> <b>Microbiote Fécal Allogénique, pool</b>
--

**Période couverte**  
**04 Octobre 2020 – 03 Avril 2021**

30-JUN-2021

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative :  MaaT Pharma	Exploitant :  Medipha Santé
<b>ATU</b> <b>143-147 Bd Anatole France</b> <b>93285 Saint Denis Cedex</b>  <b>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11</b> <b>Fax : 33 (0)1 55 87 36 12</b> <b>Email : <a href="mailto:atu@ansm.sante.fr">atu@ansm.sante.fr</a></b>	<b>70 Avenue Tony Garnier</b> <b>69007 Lyon</b>  <b>Tél : 33 (0) 4 28 29 14 00</b>  <b>Emails : <a href="mailto:atu@maat-pharma.com">:atu@maat-pharma.com</a>; <a href="mailto:atuPV@maat-pharma.com">atuPV@maat-pharma.com</a></b>	<b>Les Fjords- Immeuble Oslo</b> <b>19, avenue de Norvège, 91953</b> <b>Courtaboeuf</b>  <b>Tél : 33 (0) 1 69 59 23 00</b>  <b>Email : <a href="mailto:pharmacovigilance@medipha.eu">pharmacovigilance@medipha.eu</a></b>

## D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°3

**I- Introduction**

MaaT013, 150 mL, suspension de microbiote fécal allogénique (pool) pour lavement rectal, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative depuis le 24 Juillet 2019 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication de Maladie du Greffon contre l'hôte digestive (GVHD).

(Suite à la mise en place de la réforme des accès précoces le 1<sup>er</sup> juillet 2021, MaaT013 bénéficie depuis cette date d'autorisations d'accès compassionnels, encadrés par un PUT.)

Il est à noter que des autorisations exceptionnelles ont été dispensées pour 5 patients dans d'autres indications.

Durant la période, le PUT a été mis à jour :

\* V5.0 datée du 14 Janvier 2021

- Critère de gravité de l'indication : Grade III-IV à composante digestive (stade digestif  $\geq$  2)
- Suppression de l'indication de GVHD chronique
- Ajout du CRPV responsable du suivi national (CRPV de Saint Etienne)
- Changement d'organisation pour la prise des commandes, la distribution du produit et la collecte des données
- Introduction de Medipha Santé comme exploitant

La note d'information au patient a été mise à jour en accord avec les modifications du PUT.

**II- Données recueillies dans le cadre d'ATU nominative protocolisée****II.1. Données cliniques et démographiques recueillies****II.1.a/ Sur la période considérée**

Dix-sept patients ont été traités pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 53 ans (médiane à 56 ans), avec 12 hommes et 5 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus	Traités	Exposés	Ayant arrêté le traitement
Traitement d'une GVHD digestive	17	17	14 3 non confirmés	14 3 non confirmés
Infection à Clostridium difficile	3	3	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>19</b>

- **Indication, traitements antérieurs et sévérité de la GVHD au moment de la demande d'ATU**

Sur les 17 patients inclus, 16 patients étaient traités pour une GVHD aiguë et 1 patient pour une GVHD chronique. Les patients étaient en 2<sup>ème</sup> ligne (n=8), 3<sup>ème</sup> ligne (n=5), 4<sup>ème</sup> ligne (n=2) ou 5<sup>ème</sup> ligne (n=2) de traitement de leur GVHD au stade intestinal suivant : stade 2 (n=5), stade 3 (n=5), stade 4 (n=6), données manquantes (n= 1).

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°3

- **Nombre de MaaT013 administrés en traitement de la GVHD**

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=17
1	1
2	2
3	11
Données manquantes	3

- **Réponse au traitement à J28 dans l'indication GVHD**

Réponse au traitement à J28	N=17
Réponse Complète	4
Très Bonne Réponse Partielle	5*
Réponse Partielle	1
Echec	3
Données manquantes	4

\* A noter : dont 1 Très Bonne Réponse Partielle mais patient décédé avant J28

- **Suivi des patients traités dans l'indication GVHD**

La durée médiane de suivi est de 89 jours (min 10, max 181) avec 6 patients vivants, 7 patients décédés et 4 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

### II.1.b/ Données cumulées

Cinquante-deux patients ont été traités depuis le début de l'ATU pour une GVHD digestive avec une moyenne d'âge à 55 ans (médiane à 57 ans), avec 30 hommes et 22 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus	Traités	Exposés	Ayant arrêté le traitement
Traitement d'une GVHD digestive	52	52	41 5 non confirmés	41 5 non confirmés
Autres	5	5	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>50</b>	<b>50</b>

## D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°3

- **Indication et traitements antérieurs et sévérité de la GVHD au moment de la demande d'ATU**

Sur les 52 patients inclus, 51 patients étaient traités pour une GVHD aiguë et 1 patient pour une GVHD chronique. Les patients étaient en 1<sup>ère</sup> ligne (n=5), 2<sup>ème</sup> ligne (n=13), 3<sup>ème</sup> ligne (n=23), 4<sup>ème</sup> ligne (n=7), 5<sup>ème</sup> ligne (n=3) ou 6<sup>ème</sup> ligne (n=1) de traitement de leur GVHD au stade intestinal suivant : stade 1 (n=3), stade 2 (n=12), stade 3 (n=17), stade 4 (n=19), données manquantes (n= 1).

- **Nombre de MaaT013 administrés dans le traitement de la GVHD**

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=52
0	5
1	6
2	6
3	30
Données manquantes	5

- **Réponse au traitement à J28 dans le traitement de la GVHD**

Réponse au traitement à J28	N=52
Réponse Complète	10
Très Bonne Réponse Partielle	8
Réponse Partielle	3
Echec	20
Données manquantes	6
Non applicable	5

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 89 jours (min 6, max 451) avec 14 patients vivants, 27 patients décédés et 11 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

## II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

### II.2.a/ Sur la période considérée

Dans le cadre de l'ATU, du 04-Oct-2020 au 03-Avr-2021, 7 cas de pharmacovigilance correspondant à 6 patients ont été enregistrés dont :

- 6 cas graves (4 nouveaux cas et 2 follow-up) avec :
  - o 3 cas dont un fatal rapportant sept effets indésirables reliés au traitement ;
  - o 3 cas rapportant douze effets indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma).

## D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°3

- 1 cas non grave de situation spéciale d'utilisation hors ATU sans aucun EI associé décrivant une réaction chez un patient n'ayant pas encore reçu le traitement.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les 3 cas graves reliés au traitement correspondent à 1 sepsis à *Bacteroides fragilis* après administration par voie nasoduodénale (lien établi avec MaaT013 : souche retrouvée après séquençage du MaaT013 administré), 1 choc septique à *E. coli* avec fasciite nécrosante de la cuisse d'évolution fatale (lien non établi avec MaaT013 : souche non retrouvée après séquençage du MaaT013 administré), et 1 cas de bulles d'air dans le mésoirectum en relation avec la procédure d'administration.

Les effets indésirables enregistrés se classent dans les SOCs suivants : infections et infestations, lésions, intoxications et complications d'intervention et affections gastro-intestinales.

Ces cas de PV ont entraîné 2 reports d'administration, 1 refus de poursuivre et 1 arrêt de traitement pour cause de décès du patient.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été enregistré.

Dans le cadre de l'usage compassionnel (avant juillet 2019), aucun patient n'a été traité et aucun cas de pharmacovigilance n'a été enregistré entre le 04-Oct-2020 et le 03-Avr-2021.

## II.2.b/ En cumulé

Dans le cadre de l'ATU, au total, 12 cas de pharmacovigilance (10 graves et 2 non-graves) correspondant à 10 patients ont été enregistrés dont :

- 6 cas rapportant 11 effets indésirables reliés au traitement (7 graves et 4 non-graves) ;
- 1 cas rapportant une réaction grave, considérée comme un évènement non relié au MaaT013 par le médecin prescripteur mais comme effet relié par MaaT Pharma ;
- 4 cas rapportant quinze évènements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma) ;
- 1 cas non grave décrivant une situation spéciale sans effet indésirable.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les cas reliés au traitement correspondent à (en plus de ceux déjà décrit pour la période) : une translocation bactérienne, une infection à *C. difficile* toxinogène (souche non retrouvée après séquençage du MaaT013 administré), la présence de *Geotrichum silvicola* dans les selles (souche non retrouvée par séquençage du MaaT013 administré), une bactériémie à *E. coli* (séquençage du MaaT013 administré non effectué).

Les effets indésirables enregistrés se classent dans les SOCs suivants : infections et infestations, investigations, affections gastro-intestinales et lésions, intoxications et complications intervention.

Dans le cadre de l'usage compassionnel (avant juillet 2019), jusqu'au 03-Avr-2021, 8 cas graves de pharmacovigilance, concernant 7 patients, décrivant 24 effets indésirables (19 graves et 5 non graves) ont été enregistrés. Tous ces cas sont survenus en France. Deux cas sont d'évolution fatale avec une défaillance multiviscérale et une évolution/aggravation de la GVHD pour laquelle le patient était traité.

Les effets indésirables sont survenus dans les classes de systèmes d'organes (SOC) suivants : infections et infestations, affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, troubles du métabolisme et de la nutrition, affections gastro-intestinales et lésions, intoxications et complications d'intervention et troubles généraux et anomalies au site d'administration.

## D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°3

Deux cas de manque d'efficacité et un cas d'erreur de dispensation et d'administration ont été enregistrés.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été enregistré.

**III- CONCLUSION**

Après revue des données collectées pendant la période couverte par ce 3ème rapport ainsi que les données collectées dans le cadre de l'usage compassionnel et celles décrites dans le DSUR n°5, aucun nouveau risque important ou potentiel n'a été identifié.

L'évaluation globale de l'innocuité de la transplantation du microbiote fécal au cours de la période considérée ne fait pas apparaître de nouvel élément à notifier sur le profil de sécurité du médicament expérimental.

Le microbiote fécal est bien toléré avec une balance bénéfique/risque qui semble favorable.

Enfin, le PUT est en cours de mise à jour afin de simplifier les données à collecter. Les modifications seront détaillées dans le prochain rapport.