

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE/ACCES COMPASSIONNEL

RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°4

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

Période couverte

04 Avril 2021 – 03 Octobre 2021

20-Déc-2021

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative / Accès compassionnel : MaaT Pharma	Exploitant : Medipha Santé
<p>ATU/AAC</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11</p> <p>Fax : 33 (0)1 55 87 36 12</p> <p>Email : atudmm1-3@ansm.sante.fr</p>	<p>70 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon</p> <p>Tél : 33 (0) 4 28 29 14 00</p> <p>Emails : atu@maat-pharma.com atuPV@maat-pharma.com</p>	<p>Les Fjords- Immeuble Oslo 19, avenue de Norvège 91953 Courtaboeuf</p> <p>Tél : 33 (0) 1 69 59 23 00</p> <p>Email : pharmacovigilance@medipha.eu</p>

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°4

I- Introduction

MaaT013, 150 mL, suspension de microbiote fécal allogénique (pool) pour lavement rectal, bénéficie depuis le 24 juillet 2019 d'Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives puis d'Autorisations d'Accès Compassionnel à partir de la mise en place de la réforme des accès précoces le 1^{er} juillet 2021. Ces accès sont encadrés par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication de Maladie du Greffon contre l'hôte digestive (GVHD).

Il est à noter que des autorisations exceptionnelles ont été dispensées pour 6 patients dans d'autres indications et 1 dans la GVHD mais chez un enfant.

Durant la période, le PUT n'a pas été mis à jour.

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**

Dix-neuf patients ont été traités pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 49 ans (médiane à 50 ans), avec 9 hommes et 10 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus	Exposés	Non exposés	Statut non connu
Traitement d'une GVHD digestive	19	6	1	12
Traitement d'une infection à <i>Clostridium difficile</i>	1	0	0	1
TOTAL	20	6	1	13

Inclus : autorisation de l'ANSM pour l'accès compassionnel reçue par MaaT Pharma

Exposés : patients ayant reçu au moins une dose de MaaT013

Non exposés : patients non traités, n'ayant reçu aucune dose de MaaT013

Non connu : exposition à MaaT013 non confirmée par le centre

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

Sur les 19 patients inclus, 16 patients étaient traités pour une GVHD aiguë et 3 patients pour un syndrome de chevauchement (aGVHD overlap syndrome). Les patients étaient en 1^{ère} ligne (n=2), 2^{ème} ligne (n=11), 3^{ème} ligne (n=3), 4^{ème} ligne (n=1) ou 6^{ème} ligne (n=2) de traitement de leur GVHD au stade intestinal suivant : stade 1 (n=1), stade 2 (n=6), stade 3 (n=3), stade 4 (n=9).

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°4

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=19
0	1
3	5
Données manquantes	13

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

Réponse au traitement à J28	N=19
Réponse Complète	2
Non répondeur	1
Non applicable	1
Données manquantes	15

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

La durée médiane de suivi est de 35 jours (min 28, max 187) avec 5 patients vivants, 1 patient non traité et 13 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

II.1.b/ Données cumulées

Soixante et onze patients ont été traités depuis le début de l'ATU pour une GVHD digestive avec une moyenne d'âge à 54 ans (médiane à 57 ans), avec 40 hommes et 31 femmes.

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°4

Indication	Nombre de patients			
	Inclus	Exposés	Non exposés	Statut non connu
Traitement d'une GVHD digestive	71	50	7	14
Traitement d'une infection à <i>Clostridium difficile</i>	4	2	0	2
Décolonisation d'un patient porteur d'une bactérie hautement résistante (BHRe) en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	1	1	0	0
Décolonisation d'un patient porteur de bactéries résistantes	1	1	0	0
TOTAL	77	54	7	16

Inclus : autorisation de l'ANSM pour l'accès compassionnel reçue par MaaT Pharma

Exposés : patients ayant reçu au moins une dose de MaaT013

Non exposés : patients non traités, n'ayant reçu aucune dose de MaaT013

Non connu : exposition à MaaT013 non confirmée par le centre

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

Sur les 71 patients inclus, 62 patients étaient traités pour une GVHD aiguë, 8 patients pour un syndrome de chevauchement (Overlap syndrome) et 1 patient pour une GVHD chronique. Les patients étaient en 1^{ère} ligne (n=7), 2^{ème} ligne (n=23), 3^{ème} ligne (n=28), 4^{ème} ligne (n=7), 5^{ème} ligne (n=3) ou 6^{ème} ligne (n=3) de traitement de leur GVHD au stade intestinal suivant : stade 1 (n=3), stade 2 (n=18), stade 3 (n=22), stade 4 (n=27), données manquantes (n= 1).

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=71
0	7
1	7
2	7
3	36
Données manquantes	14

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°4

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

Réponse au traitement à J28	N=71
Réponse Complète	14
Très Bonne Réponse Partielle	8
Réponse Partielle	3
Echec	22
Données manquantes	19
Non applicable	5

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 88 jours (min 6, max 731) avec 19 patients vivants, 30 patients décédés et 22 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/accès compassionnel, du 04-Avr-2021 et le 03-Oct-2021, 11 cas de pharmacovigilance correspondant à 10 patients ont été enregistrés dont :

- 7 cas graves (2 nouveaux-cas et 5 follow-up) avec :
 - o 4 cas rapportant 6 effets indésirables reliés au traitement ;
 - o 3 cas rapportant 6 effets indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma).
- 1 cas non grave (follow-up).
- 3 cas (nouveaux-cas) non graves de situation spéciale d'utilisation hors ATU sans aucun EI associé décrivant 5 réactions.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les 4 cas graves reliés au traitement correspondent à : un 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), une infection à *C. difficile* toxigène (souche non retrouvée après séquençage du MaaT013 administré), une bactériémie à *E. coli* (séquençage du MaaT013 administré non effectué), une infection à *Pseudomonas aeruginosa* (souche non retrouvée après séquençage du MaaT013 administré).

Par ailleurs, un cas non grave de situation spéciale d'utilisation hors ATU sans EI a été supprimé de la base de données de pharmacovigilance (202101208) car le patient n'a finalement pas reçu le produit.

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

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-Avr-2021 et le 03-Oct-2021.

II.2.b/ en cumulé

D'ATU NOMINATIVE AVEC PUT n°4

Dans le cadre de l'ATU, au total, 16 cas de pharmacovigilance (12 graves et 4 non-graves) correspondant à 15 patients ont été enregistrés dont :

- 8 cas rapportant 13 effets indésirables reliés au traitement ;
- 5 cas rapportant 16 évènements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma) ;
- 3 cas non graves 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 décrits pour la période) : une translocation bactérienne, la présence de *Geotrichum silvicola* dans les selles (souche non retrouvée par séquençage du MaaT013 administré), un sepsis à *Bacteroides fragilis* après administration par voie nasoduodénale (lien établi avec MaaT013 : souche retrouvée après séquençage du MaaT013 administré), un cas de bulles d'air dans le mésorectum en relation avec la procédure d'administration.

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

Par ailleurs, un cas non grave de situation spéciale d'utilisation hors ATU sans EI a été supprimé de la base de données de pharmacovigilance car le patient n'a finalement pas reçu le produit.

Dans le cadre de l'usage compassionnel, (avant juillet 2019) jusqu'au 03-Oct-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.

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 4^{ème} 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 bénéfice/risque qui semble favorable.

Enfin, le PUT a été mis à jour en janvier 2022 afin de simplifier les données à collecter. Les modifications seront détaillées dans le prochain rapport.