

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE/ACCES COMPASSIONNEL AVEC PUT

RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°5

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

Période couverte

04 Octobre 2021 – 03 Avril 2022

01 Juillet 2022

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</p> <p>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</p> <p>69007 Lyon</p> <p>Tél : 33 (0) 4 28 29 14 00</p> <p>Emails :</p> <p>atu@maat-pharma.com</p> <p>atuPV@maat-pharma.com</p>	<p>Les Fjords- Immeuble Oslo</p> <p>19, avenue de Norvège</p> <p>91953 Courtabœuf Cedex</p> <p>Tél : 33 (0) 1 69 59 23 00</p> <p>Email :</p> <p>pharmacovigilance@medipha.eu</p>

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 9 patients dans d'autres indications et 1 dans la GVHD mais chez un enfant.

Durant la période, le PUT a été mis à jour afin d'adapter et étendre la collecte des données des patients recevant MaaT013 hors indication. Cette version 7.0 contient un lien vers une vidéo résumant les instructions d'utilisation du produit permettant de répondre aux questions pratiques des nouveaux centres investigateurs et une section sur le traitement des données personnelles.

La version 7.0 datée de Novembre 2021 a été validée par l'ANSM le 21 Janvier 2022.

II- Données recueillies dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Compassionnelle protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ Sur la période considérée

18 patients ont été inclus pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 55,6 ans (médiane à 58 ans), avec 7 hommes et 11 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus	Exposés	Non exposés	Non connu
Traitement d'une GVHD digestive	18	16	1	1
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	3	0	0	3
TOTAL	21	16	1	4

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 18 patients inclus pour le traitement d'une GVHD aigüe, 15 patients avaient reçu 2 lignes précédentes de traitement et 3 avaient reçu 3 précédentes lignes de traitement pour la GVHD. Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 1 (n=5), stade 2 (n=4), stade 3 (n=2), stade 4 (n=7).

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=18
0	1
1	1
2	7
3	8
Données manquantes	1

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

Réponse au traitement à J28	N=18
Réponse Complète	6
Très bonne réponse partielle	1
Non répondeur	5
Non applicable	1
Données manquantes	5

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

La durée médiane de suivi est de 55 jours [13 ; 90] avec 9 patients vivants, 5 patients décédés, et 4 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

II.1.b/ Données cumulées

89 patients ont été inclus depuis le début de l'ATU pour une GVHD digestive avec une moyenne d'âge à 54 ans (médiane à 57 ans), avec 48 hommes et 41 femmes.

Indication / Statut	Nombre de patients			
	Inclus	Exposés	Non exposés	Non connus
Traitement d'une GVHD digestive	89	77	10	2
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	7	2	0	5
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	98	81	10	7

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 89 patients inclus, 79 patients étaient traités pour une GVHD aiguë, neuf (9) patients pour un syndrome de chevauchement (Overlap syndrome) et un (1) patient pour une GVHD chronique. Les patients étaient en 1^{ère} ligne (n=7), 2^{ème} ligne (n=38), 3^{ème} ligne (n=30), 4^{ème} ligne (n=8), 5^{ème} ligne (n=3), 6^{ème} ligne (n=3) de traitement de leur GVHD au stade intestinal suivant : stade 1 (n=8), stade 2 (n=23), stade 3 (n=24), stade 4 (n=34).

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=89
0	10
1	10
2	15
3	51
Données manquantes	3

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

Réponse au traitement à J28	N=89
Réponse Complète	25
Très Bonne Réponse Partielle	10
Réponse Partielle	4
Non répondeur	32
Données manquantes	8
Non applicable	10

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 90 jours (min 6, max 731) avec 28 patients vivants, 43 patients décédés, 8 patients pour lesquels l'évolution est manquante et 10 patients non traités pour lesquels le suivi est manquant.

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-Oct-2021 et le 03-Avr-2022, 5 cas de pharmacovigilance correspondant à 5 patients ont été enregistrés dont :

- 2 cas graves (1 follow-up et 1 nouveau cas) rapportant 3 effets indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma).
- 2 cas (1 nouveau-cas et 1 follow-up) non-graves de situation spéciale d'utilisation hors ATU sans aucun effet indésirable (EI) associé décrivant 2 réactions.
- 1 nouveau cas non-grave de manque d'efficacité sans aucun EI associé décrivant une 1 réaction. Ce même cas a été supprimé sur la période car l'investigateur ne considère plus qu'il y ait eu un manque d'efficacité.

Tous ces cas sont survenus en France.

Aucun cas grave n'a été relié au traitement.

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

Dans le cadre de l'usage compassionnel en France (avant juillet 2019), aucun patient n'a été traité et aucun cas de pharmacovigilance n'a été enregistré entre le 04-Oct-2021 et le 03-Avr-2022. Dans le cadre de l'usage compassionnel hors France, aucun cas de pharmacovigilance n'a été enregistré entre le 04-Oct-2021 et le 03-Avr-2022.

II.2.b/ En cumulé

Dans le cadre de l'ATU, au total, 20 cas de pharmacovigilance (13 graves et 7 non-graves) correspondant à 17 patients ont été enregistrés dont :

- 7 cas graves et 1 cas non grave rapportant 13 effets indésirables reliés au traitement ;
- 6 cas rapportant 18 événements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma) ;
- 6 cas non-graves décrivant une situation spéciale sans effet indésirable.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les 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),
- 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 SOCs suivants : infections et infestations, investigations, affections gastro-intestinales et lésions, intoxications et complications intervention.

Par ailleurs, 2 cas non graves de situation spéciale d'utilisation sans EI ont été supprimés de la base de données de pharmacovigilance, le cas 202101208 car le patient n'a finalement pas reçu le produit et le cas 202202017 car l'investigateur ne considère plus qu'il y ait eu un manque d'efficacité. Ces 2 cas ne seront plus comptabilisés dans les rapports suivants.

Dans le cadre de l'usage compassionnel, (avant juillet 2019) jusqu'au 03-Avr-2022, 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 5^{ème} rapport ainsi que les données collectées dans le cadre de l'usage compassionnel et celles décrites dans le DSUR n°6, 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 a été mis à jour (version 7.0) afin d'adapter et étendre la collecte des données des patients recevant MaaT013 hors indication.