

D'AAC AVEC PUT

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE/ACCES COMPASSIONNEL

RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°6

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

Période couverte

04 Avril 2022– 03 Octobre 2022

21 Décembre 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 style="text-align: center;">ATU/AAC</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 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 Courtabœuf</p> <p>Tél : 33 (0) 1 69 59 23 00</p> <p>Email : pharmacovigilance@medipha.eu</p>

D'AAC AVEC PUT

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 (*Graft Vs Host Disease* - GVHD).

Il est à noter que des autorisations exceptionnelles ont été dispensées pour 10 patients dans d'autres indications et 1 dans la GVHD mais chez un patient pédiatrique.

Durant la période, le PUT n'a pas été mis à jour. La version 7.0 datée de Novembre 2021 a été validée par l'ANSM le 21 Janvier 2022.

Sur la période de ce rapport, la notice d'information thérapeutique a été mise à jour (V2.0) et est en vigueur depuis Juin 2022.

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

16 patients ont été inclus pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 53,6 ans (médiane à 58 ans), avec 11 hommes et 5 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connu*
Traitement d'une GVHD digestive	16	11	2	3
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	1	0	0	1
TOTAL	17	11	2	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 16 patients inclus, 14 l'ont été pour le traitement d'une GVHD aiguë, 1 pour un syndrome de chevauchement (aGVHD overlap syndrome) et 1 pour une GVHD aiguë associée à une colite à *C. difficile* résistante.

Le nombre de lignes antérieures de traitement était : 1 ligne (n=1), 2 lignes (n=9), 3 lignes (n=4), 4 lignes (n=1) et 5 lignes (n=1).

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 1 (n=1), stade 2 (n=2), stade 3 (n=5), stade 4 (n=7) et le stade n'est pas connu pour un patient.

D'AAC AVEC PUT

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=16
0	2
1	1
2	1
3	9
Données manquantes	3

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

Réponse au traitement à J28	N=16
Réponse Complète	3
Très bonne réponse partielle	2
Réponse partielle	1
Non répondeur	3
Non applicable	2
Données manquantes	5

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

La durée médiane de suivi est de 77 jours [11 ; 111] avec 10 patients vivants, 1 patient décédé, 3 patients pour lesquels l'évolution est manquante et 2 patients non traités pour lesquels le suivi est non applicable.

D'AAC AVEC PUT

II.1.b/ Données cumulées

105 patients ont été inclus depuis le début de l'ATU pour une GVHD digestive avec une moyenne d'âge à 53,9 ans (médiane à 57 ans), avec 59 hommes et 46 femmes.

Indication / Statut	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connus*
Traitement d'une GVHD digestive	105	90	13	2
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	8	2	0	6
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	115	94	13	8

*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 105 patients inclus, 92 patients étaient traités pour une GVHD aiguë, 11 patients pour un syndrome de chevauchement (*Overlap syndrome*), 1 patient pour une GVHD chronique et 1 patient pour une GVHD aiguë associée à une colite à *Clostridium difficile*.

Le nombre de lignes antérieures de traitement était : 1 ligne (n=8), 2 lignes (n=41), 3 lignes (n=38), 4 lignes (n=11), 5 lignes (n=4), 6 lignes (n=3).

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 1 (n=10), stade 2 (n=23), stade 3 (n=30), stade 4 (n=41) et le stade n'est pas connu pour un patient.

D'AAC AVEC PUT

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=105
0	13
1	11
2	15
3	64
Données manquantes	2

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

Réponse au traitement à J28	N=105
Réponse Complète	32
Très Bonne Réponse Partielle	11
Réponse Partielle	3
Non répondeur	38
Données manquantes	8
Non applicable	13

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 109 jours (min 6, max 731) avec 43 patients vivants, 51 patients décédés et 4 patients pour lesquels l'évolution est manquante, 7 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-Avr-2022 et le 03-Oct-2022, 7 cas de pharmacovigilance correspondant à 6 patients ont été enregistrés dont :

- 5 cas graves (2 nouveaux cas et 3 follow-up) rapportent 9 effets indésirables dont 1 cas avec une évolution fatale (nouveau cas) reliés au traitement ;
- 1 cas grave (follow-up) rapportant 3 évènements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma) ;
- 1 cas non-grave (follow-up) de situation spéciale (mésusage et sous-dosage) a été reçu durant la période, sans aucun effet indésirable associé. Ce cas ne sera pas décrit ci-dessous puisqu'aucun effet indésirable n'est associé.

Les nouveaux cas reliés au traitement correspondent à :

- Une bactériémie à *Enterococcus faecalis* survenue 3 semaines après la dernière injection de MaaT013 (séquençage non effectué car délai > 14 jours) ;
- Un cas de progression de la GVHD sur inefficacité du MaaT013 d'évolution fatale.

D'AAC AVEC PUT

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-Avr-2022 et le 03-Oct-2022. Dans le cadre de l'usage compassionnel hors France (n=7), aucun cas de pharmacovigilance n'a été enregistré au cours de la même période.

II.2.b/ en cumulé

Dans le cadre de l'ATU, au total, 22 cas de pharmacovigilance (15 graves et 7 non-graves) correspondant à 20 patients ont été enregistrés dont :

- 10 cas (9 graves et 1 non grave) rapportant 16 effets indésirables reliés au traitement dont 2 cas avec une évolution fatale ;
- 6 cas graves rapportant 18 évènements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma) dont 2 cas avec une évolution fatale ;
- 6 cas non-graves de situation spéciale dont 4 cas d'utilisation hors ATU ont été reçus et 2 cas de manque d'efficacité sans aucun effet indésirable associé.

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.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les cas graves reliés au traitement correspondent aux 2 cas décrits précédemment et 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* toxinogène (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,
- un sepsis à *Bacteroides fragilis* après administration par voie naso-duodénale (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, troubles gastro-intestinaux, troubles généraux et anomalies d'administration, intoxications et complications d'intervention.

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

2 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.

D'AAC AVEC PUT

III- CONCLUSION

Après revue des données collectées pendant la période couverte par ce 6^{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 bénéfice/risque qui semble favorable.

Durant la période, le PUT n'a pas été mis à jour mais la notice d'information thérapeutique a été mise à jour (V2.0) avec une entrée en vigueur depuis Juin 2022.