

D'AAC AVEC PUT

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE/ACCES COMPASSIONNEL AVEC PUT

RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°7

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

Période couverte
04 Octobre 2022– 03 Avril 2023

26 Juin 2023

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 91140 Villebon-Sur-Yvette</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 (GVHD).

Il est à noter que des autorisations exceptionnelles ont été dispensées pour 16 patients dans d'autres indications et 2 dans la GVHD mais chez des enfants.

Durant la période de ce rapport, le PUT n'a pas été mis à jour. La version du PUT en vigueur est la V7.0, datant de Novembre 2021 et validée par l'ANSM le 21 Janvier 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

24 patients ont été inclus pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 51,8 ans (médiane à 52,5 ans), avec 14 hommes et 10 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connus*
Traitement d'une GVHD digestive	24	15	3	6
Infection à <i>C. difficile</i>	4	1	1	2
Colites immuno-médiées	2	1	0	1
TOTAL	30	17	4	9

*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 connus : 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 24 patients inclus pour le traitement d'une GVHD, 21 patients ont reçu le traitement pour une GVHD aigüe, 1 pour un syndrome de chevauchement (aGVHD overlap syndrome) et 2 pour une GVHD chronique.

Le nombre de lignes antérieures de traitement était : 1 ligne (n=3), 2 lignes (n=10), 3 lignes (n=6), 4 lignes (n=3) et 6 lignes (n=1). 1 patient n'a reçu aucune ligne de traitement antérieure.

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 1 (n=3), stade 2 (n=8), stade 3 (n=6), stade 4 (n=7).

D'AAC AVEC PUT

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=24
0	3
1	4
2	4
3	7
Données manquantes	6

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

Réponse au traitement à J28 – per protocole*	N=21
Réponse Complète	1
Très bonne réponse partielle	1
Réponse partielle	1
Non répondeur	5
Données manquantes	13

*Per protocole – exclusion des patients confirmés comme non traités

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

La durée médiane de suivi est de 27.5 jours [0 ; 91] avec 12 patients vivants, 5 patients décédés et 7 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

D’AAC AVEC PUT

II.1.b/ Données cumulées

129 patients ont été inclus depuis le début de l’ATU/AAC pour une GVHD digestive avec une moyenne d’âge à 53,5 ans (médiane à 57 ans), avec 72 hommes et 57 femmes.

Indication / Statut	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connus*
Traitement d’une GVHD digestive	129	108	15	6
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	12	4	4	4
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
Colite immuno-induite corticorésistante et résistante à l’infliximab	2	1	0	1
TOTAL	145	115	19	11

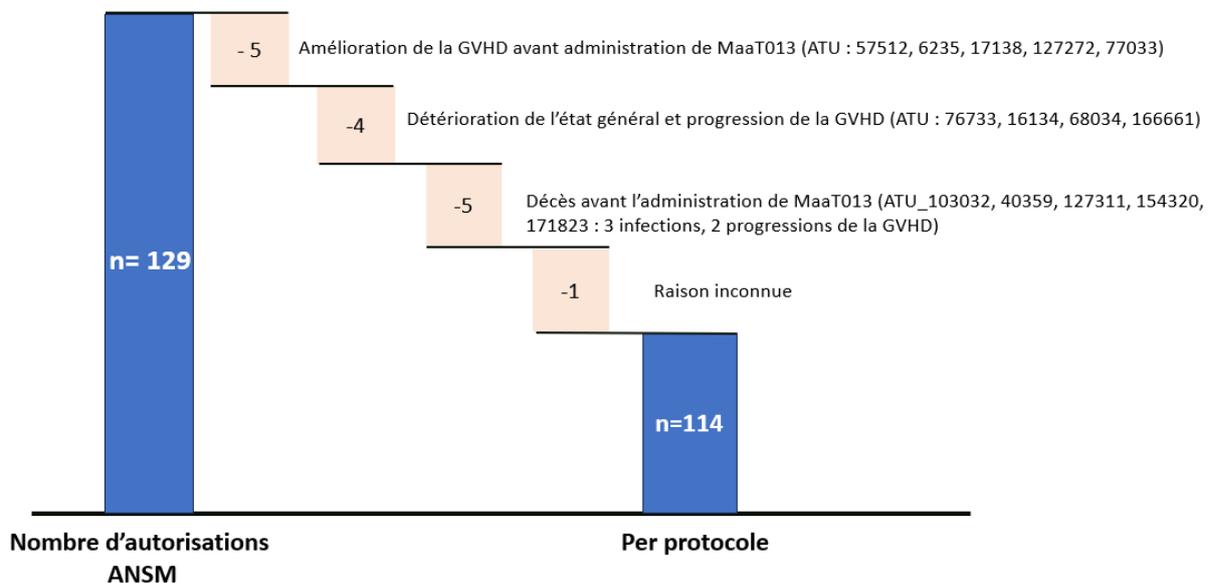
*Inclus : autorisation de l’ANSM pour l’accès compassionnel reçue par MaaT Pharma

*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

Parmi les 129 patients pour lesquels une demande d’AAC a été réalisée, 15 patients n’ont pas été traités (12%) pour les raisons présentées ci-dessous.



D'AAC AVEC PUT

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

Sur les 129 patients inclus, 111 patients étaient traités pour une GVHD aiguë, 13 patients pour un syndrome de chevauchement (*Overlap syndrome*), 4 patients pour une GVHD chronique et 1 patient pour une GVHD aigue associée à une colite à *Clostridium difficile*.

Le nombre de lignes antérieures de traitement était : aucune ligne (n=1), 1 ligne (n=11), 2 lignes (n=50), 3 lignes (n=44), 4 lignes (n=14), 5 lignes (n=5), 6 lignes (n=4).

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 1 (n=13), stade 2 (n=31), stade 3 (n=35), stade 4 (n=49) et le stade n'est pas connu pour un patient.

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=129
0	15
1	14
2	19
3	75
Données manquantes	6

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

Réponse au traitement à J28 : per protocole *	N=114
Réponse Complète	34 (30%)
Très Bonne Réponse Partielle	14 (12%)
Réponse Partielle	3 (3%)
Non répondeur	49 (43%)
Données manquantes	14 (12%)

* Per protocole, exclusion des patients confirmés comme non traités.

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 109,5 jours [0 ; 731] avec 54 patients vivants, 61 patients décédés et 6 patients pour lesquels l'évolution est manquante, 8 patients non traités pour lesquels le suivi est manquant.

D'AAC AVEC PUT

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-2022 et le 03-Avr-2023, 14 cas de pharmacovigilance (10 nouveaux cas et 4 cas mis à jour) correspondant à 14 patients ont été enregistrés dont :

- 6 cas graves rapportant 11 effets indésirables graves **reliés** au traitement MaaT013 par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma.
- 1 cas grave rapportant 1 effet indésirable grave non relié par le médecin prescripteur et **relié** au traitement MaaT013 par MaaT Pharma.
- 2 cas rapportant 3 effets indésirables graves **reliés** par le médecin prescripteur et non reliés au traitement MaaT013 par MaaT Pharma, dont un 1 cas avec une évolution fatale ont été reçus.
- 4 cas graves rapportant 6 évènements indésirables non reliés au traitement (par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma), dont 1 cas avec une évolution fatale.
- 1 cas non-grave et **non relié** de situation spéciale (arrêt de traitement 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 :

- Un cas de sepsis sévère à J2 après la 1^{ère} administration de MaaT013 associé ou secondaire à une occlusion intestinale (sur surdosage en morphinique) (Hémoculture négative sans possibilité donc de séquençage) ;
- Une bactériémie à *E. coli* survenant le jour de la 2^{ème} administration de MaaT013 sur probable translocation digestive ;
- Un sepsis à *Bacteroides fragilis* le jour de la 1^{ère} administration de MaaT013 (hémoculture positive 4 jours après l'administration de MaaT013, séquençage non fait car souche non disponible) ;
- Une hémorragie rectale sévère avec tachycardie sinusale et déglobulisation survenant à J1 après la 2^{ème} administration de MaaT013 (suspicion de lésion post traumatique avec la sonde rectale lors de l'administration du MaaT013) ;
- Une infection à *Bifidobacterium*, *Klebsiella pneumoniae* (à point de départ sur matériel (VVC et chambre implantable)) et fièvre survenant à J5 de la 1^{ère} administration de MaaT013 (séquençage en cours) ; une infection à *Enterobacter complex cloacae* (détecté dans les selles) survenue 2 jours après la 2^{ème} administration de MaaT013.
- Une bactériémie à *E. coli* sauvage survenant à J3 après la 1^{ère} administration de MaaT013 sur infection de picc-line.

Tous ces cas sont survenus en France.

Aucun cas n'a été supprimé de la base de données de pharmacovigilance sur la période de ce rapport.

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

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-Oct-2022 et le 03-Avr-2023. Dans le cadre de l'usage compassionnel hors France, 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, 32 cas de pharmacovigilance (24 graves et 8 non-graves) correspondant à 29 patients ont été enregistrés dont :

- 12 cas (11 graves et 1 non graves) rapportant 21 effets indésirables reliés au traitement MaaT013 par le médecin prescripteur et par MaaT Pharma dont 1 d'évolution fatale
- 2 cas graves rapportant 3 effets indésirables reliés par le médecin prescripteur et non reliés au traitement MaaT013 par MaaT Pharma
- 2 cas graves rapportant 2 réactions, non reliés par le médecin prescripteur mais dont la relation causale n'a pas été totalement exclue par MaaT Pharma en l'absence d'éléments de séquençage génétique confirmant le contraire
- 9 cas rapportant 21 évènements indésirables non reliés au traitement MaaT013
- 7 cas non-graves de situation spéciale sans aucun effet indésirable associé ont été reçus.

Tous ces cas sont survenus en France.

Les cas graves reliés au traitement correspondent aux 6 cas décrits précédemment et à :

- un choc septique à *Escherichia 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 *Clostridium difficile* toxinogène (souche non retrouvée après séquençage du MaaT013 administré),
- 1 cas de bactériémie à *E. coli*,
- 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,
- une progression de la GVHD due à un manque d'efficacité,
- un cas de bactériémie à *Enterococcus faecalis* (séquençage du MaaT013 administré non effectué),

Les effets indésirables enregistrés se classent dans les SOCs suivants : infections et infestations, affections cardiaques, investigations, affections gastro-intestinales, lésions et troubles généraux et liés aux conditions d'administration, intoxications et complications d'intervention.

Dans le cadre de l'usage compassionnel, (avant juillet 2019) jusqu'au 03-Avr-2023, 8 cas graves de pharmacovigilance, concernant 7 patients, décrivant 24 effets indésirables (18 graves et 6 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, lésions, intoxications et complications d'intervention et troubles généraux et anomalies au site d'administration.

D'AAC AVEC PUT

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 7^{ème} rapport ainsi que les données collectées dans le cadre de l'usage compassionnel et celles décrites dans le DSUR n°7, 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.