

D'AAC AVEC PUT

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE/ACCES
COMPASSIONNEL AVEC PUT****RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE DE SYNTHESE n°9**

MaaT013 150 mL Suspension pour lavement rectal Microbiote Fécal Allogénique, pool
--

Période couverte**04 Octobre 2023 – 03 Avril 2024****10 Juin 2024**

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
ATU/AAC 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax : 33 (0)1 55 87 36 12 Email : atudmm1-3@ansm.sante.fr	70 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon Tél : 33 (0) 4 28 29 14 00 Emails : atu@maat-pharma.com atuPV@maat-pharma.com	Les Fjords- Immeuble Oslo 19 Avenue de Norvège 91140 Villebon-Sur-Yvette Tél : 33 (0) 1 69 59 23 00 Email : pharmacovigilance@medipha.eu

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 22 patients dans d'autres indications et 3 dans la GVHD mais chez des enfants.

Sur la période de ce rapport, le PUT n'a pas été mis à jour, la version du PUT en vigueur est la V8.0, datant de Juin 2023. Cette version a été approuvée par l'ANSM le 07-Août-2023.

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

20 patients ont été inclus pour une GVHD digestive sur la période avec une moyenne d'âge à 58,6 ans (médiane à 60,0 ans), avec 14 hommes et 6 femmes.

Indication	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connus*
Traitement d'une GVHD digestive	20	8	0	12
Traitement d'une GVHD non digestive	1	1	0	0
Traitement hors GVHD (3 infections à <i>Clostridium difficile</i> , 1 colite immuno-induite, 1 décontamination digestive d'un patient porteur de BHRé)	5	1	0	4
TOTAL	26	10	0	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 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 21 patients inclus pour le traitement d'une GVHD, 20 patients avaient une GVHD aiguë, 1 patient présentait un syndrome d'overlap (aGVHD et cGVHD).

Le nombre de lignes antérieures de traitement était : 1 ligne (n=1), 2 lignes (n=12), 3 lignes (n=3), 4 lignes (n=4), 7 lignes (n=1).

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 0 (n=1), stade 1 (n=1), stade 2 (n=3), stade 3 (n=6) et stade 4 (n=10).

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

Nombre de MaaT013 administré par patient	N=21
1	1
2	2
3	6
Données manquantes	12

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

Réponse au traitement à J28	N=21
Non répondeur	3
Non évaluable	1
Réponse complète	1
Données manquantes	16

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

La durée médiane de suivi est de 33 jours [7 ; 93] avec 5 patients vivants, 4 patients décédés et 12 patients pour lesquels l'évolution est manquante.

II.1.b/ Données cumulées

177 patients ont été inclus depuis le début de l'ATU/AAC pour une GVHD digestive avec une moyenne d'âge à 54,3 ans (médiane à 58,3 ans), avec 102 hommes et 75 femmes.

Indication / Statut	Nombre de patients			
	Inclus*	Exposés*	Non exposés*	Non connus*
Traitement d'une GVHD digestive	176	141	20	15
Traitement d'une GVHD non digestive	1	1	0	0
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	17	4	4	9
Décolonisation d'un patient porteur d'une bactérie hautement résistante (BHRe) en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	2	2	0	0
Décolonisation d'un patient porteur de bactéries résistantes	1	1	0	0
Colite immuno-induite corticorésistante et résistante à l'infliximab	3	1	0	2
TOTAL	200	150	24	26

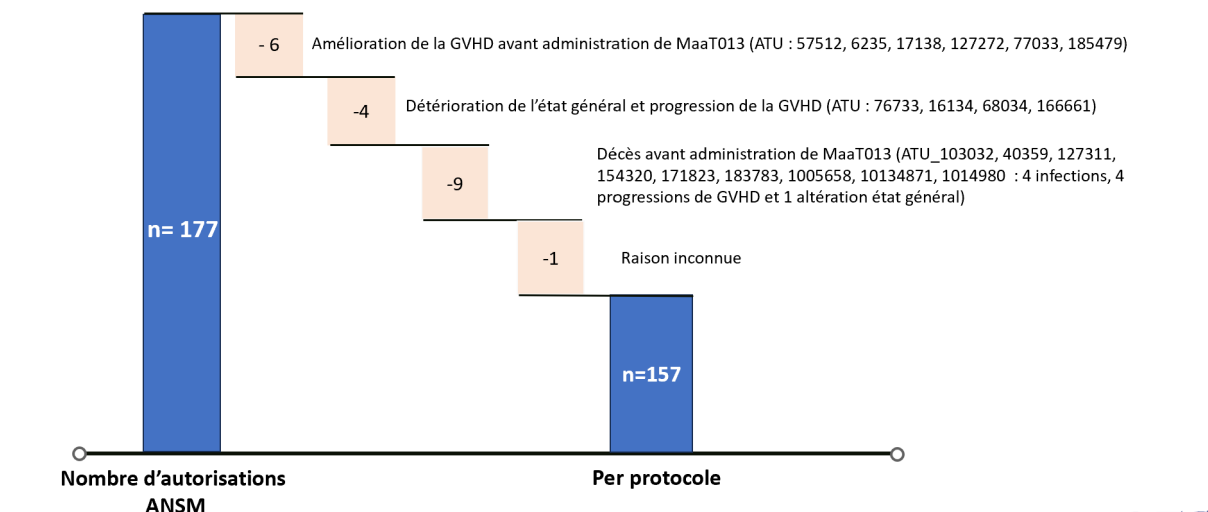
*Inclus : autorisation de l'ANSM pour l'accès compassionnel reçue par MaaT Pharma

*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 177 patients pour lesquels une demande d'AAC a été réalisée, 20 patients n'ont pas été traités (11%) pour les raisons présentées ci-dessous.



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

Sur les 177 patients inclus, 154 patients avaient une GVHD aiguë, 18 patients avaient un syndrome de chevauchement (*Overlap syndrome*), 4 patients avaient une GVHD chronique et 1 patient avait 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=15), 2 lignes (n=74), 3 lignes (n=54), 4 lignes (n=22), 5 lignes (n=6), 6 lignes (n=4), 7 lignes (n=1).

Le stade de la GVHD intestinale de ces patients au moment de l'inclusion était : stade 0 (n=1), stade 1 (n=17), stade 2 (n=42), stade 3 (n=45), stade 4 (n=71) 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=177
0	20 (11%)
1	16 (9%)
2	20 (11%)
3	106 (60%)
Données manquantes	15 (9%)

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

Réponse au traitement à J28 : per protocole*	N=157
Réponse Complète	42 (27%)
Très Bonne Réponse Partielle	20 (13%)
Réponse Partielle	5 (3%)
Non répondeur	68 (43%)
Données manquantes	21 (13%)
Non évaluable	1 (1%)

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

- **Suivi des patients**

La durée médiane de suivi est de 155 jours [6 ; 1644] avec 69 patients vivants, 85 patients décédés et 15 patients pour lesquels le statut de traitement et l'évolution sont manquants, 8 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-2023 et le 03-Avr-2024, 49 cas de pharmacovigilance (17 cas initiaux et 32 cas mis à jour) correspondant à 45 patients ont été enregistrés.

	Possible relation de causalité au traitement évaluée par :				
Critère de gravité du cas	Médecin prescripteur et MaaT Pharma	Médecin prescripteur seulement	MaaT Pharma seulement	Aucun (ni médecin, ni MaaT Pharma)	Non - applicable
Grave	14 cas (20 effets indésirables graves et 1 effet indésirable non grave)	2 cas (4 effets indésirables graves et 1 effet indésirable non grave)	4 cas (5 effets indésirables)	3 cas (4 évènements indésirables)	
Situation spéciale – Non grave					10 cas non graves, sans aucune effet indésirable associé

Durant la période ce rapport, des versions correctives de cas ont été réalisées afin d'aider à l'harmonisation de la saisie des cas et de faciliter la rédaction des rapports bi-annuels. Par conséquent,

parmi les 32 suivis de cas (follow-up), 16 sont considérés comme non significatifs (ajout de flag « Treatment modification », « ADR not related » ou « Special situation ») et ne seront pas décrits.

Les nouveaux cas graves reliés au traitement correspondent à :

Numéro de cas	Cas PV	Délai de survenue	Résultats analyses/séquençage
202304859	Bactériémie à <i>E.faecalis</i> associée à une hypothermie	7 jours après la 1 ^{ère} administration	<i>E.faecalis</i> non détecté dans le lot administré.
202304942	Bactériémie à <i>E.faecalis</i> et <i>K.oxytoca</i> sur translocation digestive	2 jours après la 1 ^{ère} administration	Souches non détectées dans le lot administré
202304953	Choc septique	Dans les 12h suivant la 3 ^{ème} administration	Aucune analyse sur le lot n'a pu être réalisé car les hémocultures réalisées sont restées stériles
202405368	Sepsis sévère	8h après la 1 ^{ère} administration	Aucune analyse sur le lot n'a pu être réalisé car les hémocultures réalisées sont restées stériles
202405474	Bactériémie à <i>E.coli</i>	5 jours après la 1 ^{ère} administration	En cours
202405528	Sepsis sévère dû à une bactériémie à <i>Veillonella parvula</i>	3 jours après la 1 ^{ère} administration	<i>V.parvula</i> non détectée dans le lot administré.
202405530	Bactériémie à <i>P.aeruginosa</i> avec choc septique	1 jour après la 3 ^{ème} administration	En cours
202405569	Bactériémie à <i>E.coli</i>	le jour même de la 3 ^{ème} administration	La souche <i>E.coli</i> isolée présentait un taux d'expression de pénicillinases important. Les bactéries présentant des beta-lactamases sont exclues de MaaT013 lors du process de production

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.

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-2023 et le 03-Avr-2024. 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, 57 cas de pharmacovigilance (40 graves et 17 non-graves) correspondant à 51 patients ont été enregistrés dont :

	Possible relation de causalité au traitement évaluée par :				
Critère de gravité du cas	Médecin + MaaT Pharma	Médecin seulement	MaaT Pharma seulement	Aucun médecin, ni MaaT Pharma)	Non applicable
Grave	22 cas (33 évènements indésirables)	3 cas	5 cas (6 évènements indésirables)	10 cas (24 évènements indésirables)	
Non grave		1 cas			
Situation spéciale – non grave					16 cas non graves, sans aucune effet indésirable associé

Tous ces cas sont survenus en France.

Les cas graves reliés au traitement correspondent à :

- 27 cas d'évènements infectieux dont 2 pour lesquels la souche retrouvée chez le patient a été identifiée dans le lot de MaaT013 administré (cf tableau ci-dessous) :

Délai d'apparition de l'EI infectieux (en jours)			Nombre d'EI après l'administration de MaaT013			Résultats analyses / séquençages				
Min	Max	Médiane	Dose 1	Dose 2	Dose 3	NR	-	+	0	En cours
0	12	3	18	5	4	5	11	2	3	6

Analyses microbiologiques réalisées/ séquençages :

- NR : non réalisé (souche non disponible pour analyse)
- - : souche responsable de l'infection non détectée dans le lot administré ou faisant partie des souches recherchées dans les tests de screening lors de la production
- + : souche responsable de l'infection détectée dans le lot administré
- 0 : non réalisable car pas de germe précis identifié chez le patient

- 3 évènements autres qu'infectieux :
 - Bulles d'air dans le mésorectum en relation avec la procédure d'administration
 - Arrêt prématuré sur progression de la GVHD
 - Hémorragie rectale sévère avec tachycardie et déglobulisation

Les effets indésirables enregistrés se classent dans les SOC 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-2024, 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. 2 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 1 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 9^{ème} rapport ainsi que les données collectées dans le cadre de l'usage compassionnel et celles décrites dans le DSUR n°8, 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.