

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) NOMINATIVE

## RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1

**UPSTAZA** (eladocagene exuparvovec),  $2.8 \times 10^{11}$  génomes de vecteur/0,5 ml, solution pour perfusion

Période du 4 décembre 2020 au 3 juin 2021

### I. Introduction

UPSTAZA (Eladocagene exuparvovec) est une thérapie génique basée sur un virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2), contenant le gène humain codant pour l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC), administrée par chirurgie stéréotaxique au niveau d'une structure cérébrale profonde (putamen). L'Eladocagene exuparvovec est dérivé de l'AAV naturel en utilisant des techniques d'ADN recombinant.

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) a accordé le 6 novembre 2020, une ATU dite « nominative » pour l'utilisation d'UPSTAZA,  $2.8 \times 10^{11}$  génomes de vecteur/0.5 ml, solution pour perfusion.

L'ATU nominative a démarré le 6 novembre 2020 et le premier patient a été inclus le 4 décembre 2020. Il s'agit du premier rapport qui décrit les données collectées du 4 décembre 2020 au 3 juin 2021. Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposé à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et est en cours d'évaluation.

### 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*

Un centre spécialisé en neuropédiatrie et neurochirurgie dont le CHU a été accrédité au préalable a participé à l'ATU nominative durant cette première période.

Ce centre a émis deux demandes d'ATU nominative conformément aux critères d'éligibilité du PUT. Ces demandes ont, toutes deux, été octroyées.

Au total, 2 patients ont été inclus et ont reçu une administration unique du traitement.

### *II.1.a.1 Données cliniques avant administration*

Un garçon et une fille ont été inclus. L'âge médian était de 11 ans (min : 10,7 ; max : 11,4). Le délai médian entre la date du diagnostic du déficit en AADC et la date de la demande d'ATU nominative était de 9,2 ans (min : 7,5 ; max : 10,8).

Un patient a reçu des traitements concomitants (Pyridoxine, NEUPRO® (rotigotine), levotonine, LAROXYL® (amitriptylin), CIRCADIN® (melatonine) RIVOTRIL® (clonazepam), INEXIUM® (esomeprazole), ZYTHROMAX (azithromycine), AEROSOL PULMICORT (budesonide), ATROVENT® (Ipratropium bromide), VENTOLINE (salbutamol), DEPAKINE® (sodium valproate)) avant l'administration du traitement.

En ce qui concerne leur évaluation neurologique à l'inclusion, aucun d'entre eux n'était capable de contrôler sa tête, de s'asseoir sans aide, de se tenir debout avec un soutien et de marcher avec une aide.

Le score total moyen de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88) était de 2,2% ( $\pm$  0,3% ; respectivement de 1,96 % et 2,35 %) et le score du système de classification des capacités manuelles (MACS) était au niveau V pour les deux patients.

En ce qui concerne les symptômes présents avant administration, un patient présentait principalement une mollesse/hypotonie et l'autre présentait une dystonie des membres associée à une mollesse/hypotonie, une dystonie provoquée par les stimuli et des épisodes de crises oculogyres.

Aucune variation biologique cliniquement significative n'a été observée, hormis de faibles valeurs d'acide homovanillique, un métabolite des catécholamines formé à partir de la dopamine.

Le PET scan et l'IRM sont disponibles pour les deux patients.

### *II.1.a.2. Données cliniques au moment de l'administration*

Les deux patients ont reçu le traitement (une perfusion unique, bilatérale d'UPSTAZA dans le putamen), respectivement 18 et 35 jours après l'inclusion (définie comme le jour de réception de l'autorisation par l'ANSM).

### *II.1.a.3. Données cliniques de suivi*

L'évaluation clinique a été recueillie lors de la visite de suivi pour tous les patients. Aucun d'entre eux n'a été capable de contrôler sa tête, de s'asseoir sans aide, de se tenir debout avec un soutien et de marcher avec une aide.

À la semaine 12, le score total médian de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88) était de 3,6 % ( $\pm$  0,2 %). Le score du système de classification des capacités manuelles (MACS) était au niveau V.

Après l'administration du traitement, les symptômes de la maladie ont été améliorés chez un patient (moins de dystonie des membres et d'épisodes de crise oculogyre). Le second patient présentait une dystonie des membres lors de la visite de la semaine 8, et n'a présenté aucun épisode de crise oculogyre pendant le suivi.

Aucune variation d'un paramètre biologique cliniquement significatif n'a été rapportée, hormis de faibles valeurs d'acide homovanillique, un métabolite des catécholamines formé à partir de la dopamine.

Les deux patients ont reçu au moins un traitement concomitant pendant les visites de suivi.

Un PET scan et une IRM ont été respectivement réalisés à 4 semaines et à 12 semaines.

### *II.2.b/ en cumulé*

Il s'agit du premier rapport dans la cadre de cette ATU nominative protocolisée.

#### II.2. Données de pharmacovigilance data durant la période concernée

Il y avait un total de 2 cas non graves avec 5 événements indésirables. Le premier cas rapportait une dyskinésie (un mois après le traitement) et un épanchement (méningocèle). Le deuxième cas rapportait une crise convulsive partielle, une dyskinésie (un mois après le traitement) et une diarrhée (2 mois après le traitement). L'apparition de dyskinésies pourrait être liée à une sensibilité excessive à la dopamine après le traitement par UPSTAZA.

Sur les 5 événements indésirables signalés, la dyskinésie (2) et la diarrhée ont été considérés comme des effets indésirables (événements indésirables liés au traitement par UPSTAZA). La crise convulsive partielle et l'épanchement (méningocèle) sont considérés comme non liés au traitement par UPSTAZA par le déclarant, mais l'épanchement (méningocèle) est lié à la procédure chirurgicale. Aucun cas grave n'a été signalé au cours de la période concernée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à partir de l'examen des données disponibles pendant la période concernée. Aucune action supplémentaire n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité dans le cadre de l'ATU nominative.

### **III. Conclusion**

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté. L'évaluation du rapport bénéfice-risque d'UPSTAZA reste inchangée à ce stade.