

ACCES COMPASSIONNEL
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

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

Période du 4 juin 2021 au 3 décembre 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, 2.8×10^{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. Ce deuxième rapport de synthèse périodique décrit les données cumulatives collectées entre le 04 décembre 2020 (date de la première administration du traitement) et le 03 décembre 2021, au vu de l'absence de nouvelle inclusion au cours de la période du 4 juin 2021 au 3 décembre 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'accès compassionnel

Un centre spécialisé en neuropédiatrie et neurochirurgie dont le CHU a été accrédité au préalable a participé à cet accès compassionnel depuis le début et a inclus 2 patients éligibles durant la première période. Aucun nouveau patient n'a été inclus au cours de la seconde période (c'est-à-dire depuis le 4 juin 2021).

Compte tenu du nombre limité de patients inclus, les données recueillies sur la deuxième période de déclaration sont regroupées avec celles de la première période.

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies avant administration

Une fille et un garçon, âgés de 10,7 ans et 11,4 ans respectivement ont été inclus.

En ce qui concerne leur évaluation neurologique à l'inclusion, aucun d'entre eux n'était capable de contrôler sa tête ; leurs scores total moyen de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88) respectifs (score allant de 0 à 100 %) étaient de 1,96 % et 2,35 % ; ils ne manipulaient pas d'objets et avaient une capacité sévèrement limitée à effectuer même des actions simples [niveau V du score du système de classification des capacités manuelles (MACS)].

L'un des patients présentait principalement une mollesse/hypotonie, tandis que le second patient présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres, une dystonie provoquée par des stimuli et des épisodes de crises oculogyres.

À l'inclusion, aucune anomalie biologique cliniquement significative n'a été observée, hormis de faibles valeurs d'acide homovanillique, un métabolite des catécholamines formé à partir de la dopamine. Un PETscan et une IRM cérébrale étaient disponibles pour les deux patients.

A cette époque, un patient recevait des traitements concomitants, dont des agents dopaminergiques et des antiépileptiques.

II.2. Données cliniques et démographiques recueillies 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.3. Données cliniques de suivi

- Évaluation clinique de la maladie

En ce qui concerne l'évaluation clinique des étapes de la motricité, un contrôle complet de la tête a été rapporté lors de la visite à 9 mois chez un patient, tandis qu'aucune amélioration n'a été observée chez le second patient.

Chez les deux patients, le score total GMFM-88 a augmenté jusqu'à la visite à 9 mois (de 2,35% à 5,64%, et de 1,96% à 6,43%, respectivement). Cependant, aucune amélioration n'a été signalée chez les deux patients pour le score MACS (niveau V à chaque visite de suivi).

Après l'administration du traitement, l'évolution des symptômes de la maladie a montré une amélioration chez un patient (moins de dystonie des membres et d'épisodes de crise oculogyre). Le second patient a souffert de dystonie des membres depuis la visite de la semaine 8, et n'a présenté aucun épisode de crise oculogyre pendant le suivi.

- Paramètres de laboratoire

Les anticorps neutralisants de l'AAV2 étaient positifs lors de la visite à 9 mois pour un patient. Pour les deux patients, les autres analyses sanguines n'ont pas montré d'anomalies cliniquement significatives au cours du suivi.

- Traitements concomitants pendant le suivi

Pour contrôler la dyskinésie ressentie par les deux patients après l'administration du traitement, un patient a reçu de faibles doses de tétrabénazine tandis que les médicaments dopaminergiques ont été diminués chez le second patient.

- Examens d'imagerie

Un PET-scan et une IRM ont été réalisés lors des visites à la semaine 4 et à la semaine 12.

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

Sur la période concernée, un événement indésirable non grave (sécheresse oculaire de grade 1, 3 mois post traitement) a été rapporté et évalué comme étant un effet indésirable lié au traitement par UPSTAZA par le déclarant. Aucun cas grave n'a été signalé au cours de la période couverte par ce rapport.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à partir de l'examen des données disponibles sur 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.