

# ACCES COMPASSIONNEL

## RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°3

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

Période du 4 décembre 2021 au 3 juin 2022

### 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, un accès compassionnel (précédemment appelé ATU « nominative ») pour l'utilisation d'UPSTAZA,  $2.8 \times 10^{11}$  génomes de vecteur/0.5 ml, solution pour perfusion.

L'accès compassionnel a démarré le 6 novembre 2020 et le premier patient a été inclus le 4 décembre 2020.

Ce troisième rapport de synthèse périodique décrit les données cumulatives collectées entre le 04 décembre 2020 (date de la première administration du traitement) et le 03 juin 2022. Un seul patient a été nouvellement traité lors de la période couverte par ce troisième rapport.

Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposé à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), et a reçu une opinion positive du comité des médicaments à usage humain (CHMP) le 19 mai 2022, puis l'autorisation de la mise sur le marché par la commission européenne le 18 juillet 2022.

### II. Données recueillies dans le cadre de l'accès compassionnel

Un centre spécialisé en neuropédiatrie et neurochirurgie dont le CHU est accrédité à participer à cet accès compassionnel a inclus 3 patients depuis le début de l'accès compassionnel.

Compte tenu du nombre limité de patients inclus, les données recueillies sur la troisième période de déclaration sont regroupées avec celles des deux périodes précédentes.

#### *II.1. Données cliniques et démographiques recueillies avant administration*

Une fille et deux garçons, âgés de 10,7 ans, 11,4 ans et 20 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 ; leur score total moyen de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88) respectif

(score allant de 0 à 100 %) étaient de 1,96 % pour 2 patients et de 2,35 % pour un patient. Les trois patients ne manipulaient pas d'objets et avaient une capacité sévèrement limitée à effectuer des actions même simples [niveau V du score du système de classification des capacités manuelles (MACS)].

Un des patients présentait principalement une mollesse/hypotonie, un autre présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des épisodes de crises oculogyres, et le troisième 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 tous les patients.

À l'inclusion, deux patients recevaient des traitements concomitants, dont des agents dopaminergiques et des antiépileptiques pour l'un des patients et un traitement de l'énurésie pour l'autre.

### *II.2. Données cliniques et démographiques recueillies au moment de l'administration*

Les trois patients ont reçu le traitement soit une perfusion unique, bilatérale d'UPSTAZA dans le putamen.

### *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 et à 12 mois chez un patient, avec un contrôle de la tête pendant un court moment, en position assise à 15 mois ; un autre patient présentait un contrôle de la tête intermittent à 12 mois tandis qu'aucune amélioration n'a été observée chez le dernier patient à 2 semaines.

Comme prévu au protocole de l'autorisation d'accès compassionnel, le score total GMFM-88 a été évalué à 12 semaines, 24 semaines et 12 mois chez deux patients. Leur score total GMFM-88 a augmenté jusqu'à la visite à 12 mois (de 2,35% à 6,45%, et de 1,96% à 5,31%, respectivement). Cependant, aucune amélioration n'a été signalée chez les deux patients pour le score MACS (niveau V) à chaque visite de suivi ainsi que pour le troisième patient jusqu'à la deuxième semaine (niveau V).

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 crises oculogyres). Le second patient a souffert de dystonie des membres depuis la visite de la semaine 8, mais son tonus global s'est amélioré à 12 mois ; il n'a présenté aucun épisode de crises oculogyres jusqu'à la visite à 9 mois, deux épisodes ont été rapportés sur la période de 3 mois entre la visite à 9 mois et la visite à 12 mois. Aucune crise n'a été rapportée à la visite à 15 mois.

Pour le troisième patient, qui présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion, aucun symptôme de la maladie n'a été signalé lors de la visite de la semaine 2.

#### *- Paramètres de laboratoire*

Les anticorps neutralisants de l'AAV2 étaient positifs lors de la visite à 6 mois pour un patient. Pour les trois patients, les autres analyses sanguines n'ont pas montré d'anomalies cliniquement significatives au cours du suivi.

- Traitements concomitants pendant le suivi

Pour contrôler les dyskinésies apparues chez 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 chez 2 patients.

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

Pendant la préparation du 3<sup>ème</sup> rapport, deux (2) événements indésirables ont été recueillis (fièvre de grade 1 survenue 36 h après le traitement et considérée comme reliée au traitement ainsi qu'une fièvre de grade 1 survenue environ 10 mois post traitement et considérée comme non liée au traitement).

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'accès compassionnel.

## III. Conclusion

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