
Résumé du rapport de synthèse n°1

Accès compassionnel

Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Rapport n° 1 - Période du 20 décembre 2021 au 20 juin 2022

1- Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 20 décembre 2021, une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pré-précoce pour Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale dans l'indication suivante : « *Traitement des nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois atteints du syndrome de Prader-Willi après avis du centre de référence dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire* ».

A ce jour, le médicament Ocytocine 44,44 UI/mL solution pour pulvérisation nasale ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et à l'étranger.

Ce résumé du rapport de synthèse périodique n°1 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données chez les patients inclus dans l'AAC sur la période du 20/12/2021 au 20/06/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 21 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 21 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 18 d'entre eux. Ces 18 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 3 autres patients inclus, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de cette période (fiches en attente). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

La durée médiane de suivi des patients exposés dans l'AAC depuis la visite d'initiation était de 1,9 mois [0 ; 4,4]. La durée de médiane de traitement était de 60 jours ce qui correspond à la durée de traitement.

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients exposés

Variable		Total (N=18)
Age (mois)	Moyenne ± ET	4.93 ± 2.07
	Médiane	5.20
	Min ; Max	1.7 ; 8.6
	Manquant	0 (0 %)
Age corrigé (mois)	Moyenne ± ET	4.63 ± 2.16
	Médiane	4.85
	Min ; Max	1.7 ; 8.6
	Manquant	0 (0 %)
Poids à la naissance (g)	Moyenne ± ET	2681.6 ± 704.2
	Médiane	2690.0
	Min ; Max	1300 ; 3870
	Manquant	0 (0 %)
Taille à la naissance (cm)	Moyenne ± ET	47.3 ± 3.3
	Médiane	48.0
	Min ; Max	40 ; 52
	Manquant	0 (0 %)
Sexe	Masculin	8 (44.4%)
	Féminin	10 (55.6%)
	Manquant	0 (0 %)

Caractéristiques de la maladie

Les principales caractéristiques de la maladie sont présentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Principales caractéristiques de la maladie des patients exposés

Variable		Total (N=18)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Moyenne ± ET	32.9 ± 37.6
	Médiane	15.0
	Min ; Max	6 ; 138
	Manquant	1 (5.6%)

Variable		Total (N=18)
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	8 (44.4%)
	Disomie	4 (22.2%)
	Profil anormal de méthylation	4 (22.2%)
	NA	2 (11.1%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Modalités d'alimentation		
Allaitement	Maternel	1 (5.6%)
	Infantile	15 (83.3%)
	Mixte	2 (11.1%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	1 (5.6%)
	Oui	17 (94.4%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Diversification alimentaire	Non	9 (50.0%)
	Oui	9 (50.0%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Antécédents d'infections ORL	Non	15 (83.3%)
	Oui	3 (16.7%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Si oui, Nombre d'épisodes depuis la naissance	Moyenne ± ET	1.3 ± 0.6
	Médiane	1.0
	Min ; Max	1 ; 2
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)
Comorbidités		
Hypotonie	Non	0 (0 %)
	Oui	18 (100.0%)
	Légère	3 (16.7%)
	Modérée	6 (33.3%)
	Sévère	9 (50.0%)
<i>Manquant</i>	0 (0 %)	
Episode évolutif engageant son pronostic vital et nécessitant une prise en charge en unité de soins d'urgence, associé à une comorbidité, telle que des troubles respiratoires, cardiovasculaires ou neurologiques sévères	Non	17 (94.4%)
	Oui	1 (5.6%)
	<i>Manquant</i>	0 (0%)

Les données auxologiques, les évaluations des compétences alimentaires et des compétences sociales et interactions ainsi que les régurgitations, les fausses routes et les

épisodes d'infections respiratoires sont décrites à l'initiation et au cours du suivi dans les Sections *c. Données d'efficacité* et *d. Données de qualité de vie*.

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce rapport, 13 centres ont participé à l'AC dont 14 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AC. La région la plus représentée en termes de médecins participants est l'Ile-de-France (4 médecins ; 28.6%).

Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs

Région	Total (N=14)
Ile-de-France	4 (28.6%)
Auvergne-Rhône-Alpes	2 (14.3%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (7.1%)
Bretagne	1 (7.1%)
Centre-Val de Loire	1 (7.1%)
Hauts-de-France	1 (7.1%)
La Réunion	1 (7.1%)
Occitanie	1 (7.1%)
Pays de la Loire	1 (7.1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (7.1%)

Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs

Spécialité	Total (N=14)
ENDOCRINOLOGIE	3 (21.4%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	5 (35.7%)
PEDIATRIE	6 (42.9%)
<i>Manquant</i>	0 (0%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie recommandée décrite dans le protocole d'utilisation thérapeutique est d'une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour à heure régulière, et de préférence le matin. La durée de traitement est de huit semaines.

Durant la période couverte par le rapport, il a été rapporté une interruption temporaire (2 jours) de prise traitement pour un patient. Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévus dans le PUT et le RCP, il n'y a pas eu d'autre arrêt de traitement au cours de la période.

c. Données d'efficacité

Données auxologiques

Concernant le poids, il n'est pas observé de changement notable au cours du suivi : ni en valeur absolue, ni en z-score (basée sur les références staturo-pondérales établies par l'Organisation Mondiale de la Santé), avec une moyenne autour de -1.20 après 8 semaines de traitement.

Concernant la taille, le z-score de celle-ci est plus éloignée de la normale après 8 semaines de traitement, avec une déviation standard (SDS) moyenne à -1.15 ± 1.09 .

Compétences alimentaires (Variable d'efficacité 1)

Les compétences alimentaires ont été décrites sur la base des phases nutritionnelles décrites par Miller (Miller, 2011). Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Phases nutritionnelles de Miller à l'initiation et au cours du suivi

Phases nutritionnelles de Miller	V1 (1 ^{ère} administration en présence d'un professionnel de santé) (N=18)	V3 Après 1 mois de traitement (N=17)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=15)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=1)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	10 (55.6%)	9 (50.0%)	5 (27.8%)	0 (0%)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	8 (44.4%)	7 (38.9%)	8 (44.4%)	0 (0%)
Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (100%)
Phase non déterminable	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0 (0%)
Manquant	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)	0 (0%)

L'analyse montre une évolution vers la phase 1b, qui correspond à une phase, dont l'âge de survenue médiane est de 9 mois dans la littérature (Miller, 2011), où les difficultés d'alimentation généralement observées à la naissance s'améliorent : le nourrisson tend à ne plus avoir besoin d'assistance pour s'alimenter, à avoir une courbe de croissance régulière, et un appétit normal.

Compétences sociales et interactions (Variable d'efficacité 2)

L'évaluation des compétences sociales et interactions à l'initiation du traitement et son évolution sont décrites respectivement dans le **Tableau 6** et le **Tableau 7**.

Tableau 6 : Sévérité des troubles concernant les compétences sociales et les interactions de l'enfant à l'initiation

Sévérité des troubles concernant les compétences sociales et les interactions de l'enfant	Total (N=18)
Sévère	8 (44.4%)
Modérée	6 (33.3%)
Léger / aucun	4 (22.2%)

Tableau 7 : Evolution des compétences sociales et des interactions par classes au cours du suivi

Variable		V3 Après 1 mois de traitement (N=17)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=15)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=1)
Evolution de la sévérité des troubles (classes)	Amélioration	16 (94.1%)	14 (93.3%)	1 (100%)
	Pas de changement	1 (5.9%)	1 (6.7%)	0 (0%)
	Aggravation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Manquant	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

De manière générale, on observe une amélioration de compétences sociales au cours du suivi de l'AAC. Une amélioration des compétences sociales, par rapport à la visite d'initiation, est notée par les médecins dans 94.1% des patients à V3 et 93.3% des patients à V4. Seul un patient n'a pas présenté de changement. Aucun patient ne s'est aggravé.

Régurgitations (Variable 3)

46,7 % des enfants présentaient des régurgitations à V4 alors qu'ils n'étaient qu'un tiers à l'initiation du traitement. Cependant, une diminution de leur fréquence a été observée.

Fausses routes (Variable 4)

55,6% des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, vs 33.3% à V4. De plus, on observe une diminution de leur fréquence.

Episodes d'infections respiratoires (Variable 5)

Entre la visite d'initiation et la V3, 17.6% des patients ont présenté un épisode d'infection respiratoire, dont 2 ayant nécessité une hospitalisation). Entre la V3 et la V4, 20% ont présenté un épisode d'infection respiratoire, dont une ayant nécessité une hospitalisation. Cette fréquence de survenue est en ligne avec l'incidence des infections respiratoires dans la

population générale des nourrissons, qui pour le compte seul des bronchiolites est de l'ordre de 30% (Bulletin épidémiologique Bronchiolite 2020-2021 ; Santé Publique France).

d. Données de qualité de vie

Les données de qualité de vie ont été collectées via un questionnaire complété par le(s) parent(s) (ou le représentant légal du patient).

Compétences alimentaires

L'évaluation des compétences alimentaires à l'initiation du traitement et son évolution sont décrites respectivement dans le **Tableau 8** le **Tableau 9**.

Tableau 8 : *Données de qualité de vie (compétences alimentaires) chez les patients exposés à l'initiation*

Variable		Total (N=18)
Difficultés générales d'alimentation de l'enfant	Extrêmement difficile	2 (11.1%)
	Très difficile	3 (16.7%)
	Modérément difficile	6 (33.3%)
	Légèrement difficile	4 (22.2%)
	Aucune difficulté	3 (16.7%)
	Manquant	0 (0%)

Tableau 9 : *Evolution des difficultés générales d'alimentation par classe au cours du suivi*

Variable		V3 Après 1 mois de traitement (N=17)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=15)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=1)
Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	Amélioration	12 (70.6%)	14 (93.3%)	1 (100%)
	Pas de changement	3 (17.6%)	1 (6.7%)	0 (0%)
	Aggravation	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Manquant	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)

De manière générale, les questionnaires de qualité de vie rapportent une amélioration des compétences alimentaires au cours du suivi de l'AAC. L'amélioration est observée pour 70.6% des patients à V3 et pour 93.3% des patients à V4.

Une seule aggravation a été constatée pour un patient via le questionnaire de qualité de vie à V3.

Compétences sociales et interactions

Les Compétences sociales et interactions à l'initiation et au cours du suivi sont décrites dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Compétences sociales et interactions à l'initiation et au cours du suivi

Variable		V1 (1 ^{ère} administration en présence d'un professionnel de santé) (N=18)	V3 Après 1 mois de traitement (N=17)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=15)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=1)
L'enfant réclame à manger	Non	8 (44.4%)	4 (23.5%)	4 (26.7%)	0 (0%)
	Oui	9 (50.0%)	12 (70.6%)	11 (73.3%)	1 (100%)
	Manquant	1 (5.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)
L'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas	Non	7 (38.9%)	2 (11.8%)	1 (6.7%)	0 (0%)
	Oui	10 (55.6%)	14 (82.4%)	14 (93.3%)	1 (100%)
	Manquant	1 (5.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)
L'enfant regarde le parent au cours de la tétée ou du repas	Non	2 (11.1%)	4 (23.5%)	1 (6.7%)	0 (0%)
	Oui	15 (83.3%)	12 (70.6%)	14 (93.3%)	1 (100%)
	Manquant	1 (5.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)
De manière générale, l'enfant cherche le contact ou répond aux interactions	Non	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Oui	16 (88.9%)	15 (88.2%)	15 (100%)	1 (100%)
	Manquant	1 (5.6%)	2 (11.8%)	0 (0%)	0 (0%)
L'enfant dort plus qu'un enfant de son âge	Non	7 (38.9%)	11 (64.7%)	10 (66.7%)	1 (100%)
	Oui	10 (55.6%)	5 (29.4%)	4 (26.7%)	0 (0%)
	Manquant	1 (5.6%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0 (0%)

L'aptitude à chercher le contact ou à répondre aux interactions et celle à regarder le parent au cours de la tétée ou du repas étaient présentes dès la visite d'initiation chez la majorité des patients (88.9% et 83.3% respectivement).

Les autres compétences sociales et interactions se sont améliorées au cours du suivi de l'AAC : les questionnaires complétés par les parents décrivent que, à V4, l'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas dans 93.3% des cas vs 55.6% à la visite d'initiation V1 (par exemple en tenant la main ou le biberon pendant la tétée, ou la cuillère pendant le repas), et qu'il réclame à manger dans 73.3% des cas à V4 (vs 50% à V1). Par ces questionnaires, il est noté l'amélioration des périodes d'éveil de l'enfant : 26.7% des enfants dorment plus que la population générale à V4, vs 55.6% à V1.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période, 9 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 3 graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté. Ces 9 cas rapportaient 12 effets indésirables (EI), tous inattendus.

Tableau 11: Nombre total d'EI par SOC et PT

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
General disorders and administration site conditions						
Condition aggravated				1		1
Drug ineffective				1		1
Infections and infestations						
Respiratory tract infection		3		3		6
Gastrointestinal disorders						
Regurgitation				3		3
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Erythema				1		1
TOTAL		3		9		12

Les EI les plus rapportés sont des infections respiratoires (6 dont 3 ayant conduit à une hospitalisation) et des régurgitations (4, dont l'un correspondant au PT « condition aggravated »). A l'exception de l'érythème qui a fait l'objet de déclaration spontanée de la part du médecin (via la fiche de déclaration des EI), ces EI ont été collectés via les fiches de suivi, avec des informations limitées. La causalité de ces EI avec le traitement a été définie comme étant possible du fait d'une chronologie compatible et/ ou d'autres facteurs plausibles.

Aucun EI n'a conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement. Aucun signal de sécurité concernant Ocytocine 44,44 UI/mL, n'a été identifié.

3- Conclusion

Ce 1^{er} rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 20 décembre 2021 au 20 juin 2022.

De manière générale, une amélioration de l'état clinique a été observée avec une amélioration, au cours du traitement, des compétences alimentaires et sociales.

Concernant les compétences alimentaires de l'enfant, les données rapportées par les cliniciens montrent une amélioration modérée avec une transition de la phase 1a vers la phase 1b chez plus d'un tiers des patients après 8 semaines de traitement, la phase 1b correspondant à l'absence de difficultés alimentaires et à une croissance appropriée. Les questionnaires de qualité de vie complétés par les parents montrent une amélioration des compétences alimentaires dans 93% des cas après 8 semaines de traitement.

Concernant les compétences sociales et des interactions parent/enfant, une amélioration a été rapportée par les cliniciens dans 93% des cas après 8 semaines de traitement. En ligne avec les retours des cliniciens, les parents ont également rapporté une amélioration des compétences sociales et des interactions (enfant actif au cours de la tétée, réclame à manger et dort moins).

Le profil de sécurité de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale est confirmé. Aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence, aucun signal de mésusage n'a été constaté. L'observance au traitement est très satisfaisante.

En conclusion, les données d'efficacité et de sécurité collectées durant cette période, dans le cadre du PUT-RD, suggèrent un rapport bénéfice/risque positif de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale.

Ces données devront être confirmées via la collecte des données à la dernière visite V5, prévue 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement.