

ACCES COMPASSIONNEL

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°4

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

Période du 4 juin 2022 au 3 décembre 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, 2.8×10^{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 quatrième 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 2022. Deux patients ont été nouvellement traités lors de la période couverte par ce quatrième rapport.

Une autorisation de la mise sur le marché a été délivrée 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 est accrédité à participer à cet accès compassionnel a inclus 3 patients depuis le début de l'accès compassionnel.

Deux nouveaux patients ont été inclus, durant la période couverte par ce rapport (c'est-à-dire depuis le 4 juin 2022), par un second centre spécialisé, également accrédité.

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies avant administration

Une fille et quatre garçons, âgés de 10,7 ans, 11,4 ans, 20 ans, 2,4 ans et 7,5 ans respectivement ont été inclus.

En ce qui concerne leur évaluation neurologique à l'inclusion :

- Quatre 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 0,40% pour un patient, 1,96 % pour 2 patients et de 2,35 % pour un patient. Ces 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 patient présentait un score total de la mesure de la fonction motrice globale (GMFM-88) de 97,8% et un score du système de classification des capacités manuelles (MACS) de niveau II. Il souffrait d'une forte dystonie et de dyskinésies.

Un des patients présentait principalement une mollesse/hypotonie, trois autres patients présentaient une mollesse/hypotonie ainsi qu'une dystonie des membres et des épisodes de crises oculogyres, et un patient présentait les 4 symptômes étudiés (à savoir 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. Une IRM était disponible pour 4 patients et un PETscan était disponible pour les 5 patients.

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

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

Les cinq 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 intermittent de la tête a été observé lors de la visite à 12 mois pour un patient, avec un meilleur contrôle en position assise signalé lors de la visite à 18 mois. A 21mois, le patient a parfois levé les deux bras
- 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 meilleur contrôle des deux membres supérieurs a été signalé lors de la visite à 18 mois, avec une amélioration de la position assise et de la capacité à se tenir debout à l'institut médico-éducatif. Lors de la visite à 21 mois, il avait une posture dystonique mais des membres détendus.
- Une absence de contrôle de la tête a été observée chez un patient jusqu'à 24 semaines bien qu'il ait été rapporté chez ce même patient qu'à 12 semaines, il pouvait parfois bouger sa tête avec des mouvements volontaires limités.
- Un patient a commencé à tenir sa tête à 16 semaines (contrôle possible pendant 3 secondes).
- Aucun changement n'a été rapporté entre l'inclusion et la visite à 2 semaines chez le dernier patient (Il était capable de marcher avec support).

Comme prévu au protocole de l'autorisation d'accès compassionnel, le score total GMFM-88 a été évalué à 12 semaines, 24 semaines, 12 mois et 18 mois chez deux patients. Leur score total GMFM-88 a augmenté jusqu'à la visite à 18 mois (de 2,35% à 7,49%, et de 1,96% à 9,04%, respectivement). Pour un autre patient, le score GMFM-88 évalué à l'inclusion, à 12 semaines et à 24 semaines a augmenté de 1,96 % à 2,96 %.

Pour le dernier patient, ce score est passé de 0,40 % à l'inclusion à 5,76 % à 12 semaines. Cependant, aucune amélioration n'a été signalée chez les quatre patients pour le score MACS (niveau V) à chaque visite de suivi (niveau V).

Le score Bayley-III n'a pas été recueilli pour les quatre enfants âgés de plus de 42 mois. Pour le patient le plus jeune, aucun changement n'a été observé entre la visite d'inclusion et la visite à 12 semaines (47 pour le score composite de communication, et 55 pour le score cognitif).

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) jusqu'à 18 mois mais une augmentation des crises oculogyres et une forte hypotonie ont été rapportés à la visite à 21 mois.
- 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. Puis, aucune crise n'a été rapportée jusqu'à la visite à 21 mois.
- Pour un patient, qui présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion. A 12 semaines, il présentait un tonus axial hypotonique et ne pouvait pas tenir sa tête. Il pouvait bouger la tête sur la droite avec des mouvements volontaires limités. A 24 semaines, il présentait une forte hypotonie axiale mais moins de spasticité périphérique. Il n'a pas été capable de contrôler sa tête entre l'inclusion et la visite à 24 semaines.
- Pour un patient qui présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion, aucune dystonie des membres n'a été signalée à partir de la visite à 2 semaines, et les crises oculogyres ont disparu à 20 semaines. Sur cette même période, sa stase salivaire a diminué, entraînant moins d'aspirations, et le besoin de ventilation a également diminué.
- Pour un patient qui présentait une mollesse/hypotonie, une dystonie des membres et des crises oculogyres à l'inclusion, des symptômes similaires ont été rapportés jusqu'à la visite à 2 semaines.

- Paramètres de laboratoire

Les anticorps neutralisants de l'AAV2 étaient positifs pour deux patients à 12 semaines et 24 semaines respectivement. Pour 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 quatre patients après l'administration du traitement, un patient a reçu de faibles doses de tétrabénazine (arrêtée à 12 mois) tandis que les médicaments dopaminergiques ont été diminués chez d'autres patients.

- Examens d'imagerie

Un PET-scan et une IRM ont été réalisés lors des visites à la semaine 4, à la semaine 12 et/ou à 12 mois chez 4 patients.

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

Pendant la préparation du 4^{ème} rapport, dix-sept (17) événements indésirables ont été recueillis. Sur les 17 événements indésirables signalés, cinq (5) étaient liés au traitement par Upstaza™ (2 épisodes de dyskinésie, pyrexie, 2 épisodes d'ulcère de décubitus). Les 5 effets indésirables ont été évalués comme étant non graves, légers ou modérés par le rapporteur.

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.