

---

# Résumé du rapport de synthèse n°3

Accès compassionnel

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

Rapport n° 3 - Période du 21 décembre 2022 au 20 juin 2023

---

## 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 atteints du syndrome de Prader-Willi après avis du centre de référence dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire* ». L'indication a été mise à jour le 07 décembre 2022 avec l'élargissement des critères d'octroi :

- « l'initiation du traitement chez des enfants âgés de plus de 6 mois (diagnostic tardif, prise en charge tardive dans un centre de compétence, complications graves retardant la mise en place du traitement, ...) pourra également être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire »

Une nouvelle version du PUT-SP a été publiée sur le site de l'ANSM le 04/01/2023 avec les modifications suivantes :

- mise à jour de la variable d'efficacité 1 (compétences alimentaires) impactant les visites V1, V3, V4, V5 et V6.
- ajout d'une radioscopie (vidéofluoroscopie) de déglutition avant l'initiation du traitement à V1, après traitement (V4) et à l'âge de  $18 \pm 2$  mois (V6) de l'enfant,
- ajout d'une visite V6 réalisée à l'âge de 18 mois ( $\pm 2$  mois) de l'enfant incluant un nouveau questionnaire sur le développement psychomoteur.

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°3 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) inclus dans l'AAC sur la période du 21/12/2022 au 20/06/2023 ainsi que les données collectées depuis le début de l'AAC.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### Suivi des patients

Au cours de la période, 17 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 17 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 12 d'entre eux. Ces 12 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 5 autres patients inclus, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de cette période (fiches en attente).

Depuis le début de l'AAC, 58 demandes d'AAC ont été acceptées par l'ANSM et reçues par la cellule AAC Ocytocine. Parmi les 58 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 52 d'entre eux. Ces 52 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour les 6 autres patients inclus, aucune donnée sur l'administration du traitement n'a pu être collectée au cours de la période couverte (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 5,1 mois [0 ; 16,3]. La durée de médiane de traitement était de 59,5 jours ce qui correspond à la durée de traitement prévue dans la note d'information destinée aux professionnels de santé.

#### Caractéristiques générales des patients

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients exposés**

Variable		Période (N=12)	Total (N=52)
Age (mois)	Médiane	3.45	3.55
	Age corrigé (mois)	Médiane	2.50
Sexe	Masculin	7 (58.3%)	32 (61.5%)
	Féminin	5 (41.7%)	20 (38.5%)
Poids à la V1 (g)	Moyenne ± ET	5041.0 ± 1096.8	5186.2 ± 1150.9
	Médiane	4940.0	5140.0
	Min ; Max	3516 ; 6950	2580 ; 7555

#### 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		Période (N=12)	Total (N=52)
Age au diagnostic génétique du SPW (jours)	Médiane	24.0	19.0
Anomalie génétique responsable du SPW	Délétion	7 (58.3%)	25 (48.1%)
	Disomie	2 (16.7%)	11 (21.2%)
	Profil anormal de méthylation	0 (0.0%)	9 (17.3%)
	NA	3 (25.0%)	7 (13.5%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Modalités d'alimentation</b>			
Allaitement	Infantile	7 (58.3%)	38 (73.1%)
	Maternel	3 (25.0%)	5 (9.6%)
	Mixte	2 (16.7%)	9 (17.3%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)	0 (0 %)
Alimentation par sonde naso-gastrique (SNG)	Non	0 (0.0%)	3 (5.8%)
	Oui	12 (100.0%)	49 (94.2%)
	Antécédent de SNG	7 (58.3%)	32 (65.3%)
	En cours	5 (41.7%)	17 (34.7%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)	0 (0 %)
Diversification alimentaire	Non	11 (91.7%)	40 (76.9%)
	Oui	1 (8.3%)	12 (23.1%)
	<i>Manquant</i>	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Comorbidités</b>			
Hypotonie	Non	0	0
	Oui	12 (100.0%)	52 (100.0%)
	Légère	2 (16.7%)	7 (13.5%)
	Modérée	3 (25.0%)	15 (28.8%)
	Sévère	6 (50.0%)	28 (53.8%)
	<i>Manquant</i>	1 (8.3%)	2 (3.8%)
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,	Non	11 (91.7%)	50 (96.2%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	<i>Manquant</i>	1 (8.3%)	1 (1.9%)

Variable	Période (N=12)	Total (N=52)
cardiovasculaires ou neurologiques sévères)		

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, 12 centres ont participé à l'AAC dont 12 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AAC.

Depuis le début de l'AAC, 24 centres ont participé à l'AC et 28 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AC. Les régions les plus représentées en termes de médecins participants étaient l'Ile-de-France (4 médecins ; 14,3 %) et le Grand-Est (4 médecins ; 14,3 %).

**Tableau 3 : Répartition géographique des prescripteurs**

Région	Période (N=12)	Total (N=28)
Ile-de-France	1 (8.3%)	4 (14.3%)
Grand-Est	2 (16.7%)	4 (14.3%)
Pays de la Loire	2 (16.7%)	3 (10.7%)
Bretagne	0 (0.0%)	3 (10.7%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (8.3%)	3 (10.7%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 (16.7%)	3 (10.7%)
La Réunion	0 (0.0%)	2 (7.1%)
Occitanie	2 (16.7%)	2 (7.1%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Hauts-de-France	1 (8.3%)	1 (3.6%)
Normandie	1 (8.3%)	1 (3.6%)

**Tableau 4 : Spécialités des prescripteurs (cumul)**

Spécialité	Total (N=28)
PEDIATRIE	13 (46.4%)
ENDOCRINOLOGIE PEDIATRIQUE	9 (32.1%)
ENDOCRINOLOGIE DIABÉTOLOGIE	5 (17.9%)

NEONATOLOGIE	1 (3.6%)
--------------	----------

### b. Conditions d'utilisation du médicament

La posologie recommandée décrite dans le PUT-SP 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.

Depuis le début de l'AAC, il a été rapporté 2 interruptions temporaires (2 et 3 jours) de prise traitement pour 2 patients (pour oubli). Hormis les arrêts de traitement pour fin de traitement tel que prévus dans le PUT-SP et la note d'information, il n'y a pas eu d'autre arrêt de traitement.

### c. Données d'efficacité

#### Données auxologiques

Depuis le début de l'AAC, l'analyse des z-scores (ou déviations standards), basées sur les références staturo-pondérales établies par l'OMS des poids et tailles des patients, au cours du suivi dans l'AAC, n'a pas révélé de modifications notables.

#### Compétences alimentaires (Variable d'efficacité 1)

La méthode de cotation des compétences alimentaires a évolué entre les PUT V1 et V2 et le PUT V3 : les PUT V1 et V2 prévoyaient la détermination de la phase nutritionnelle décrite par Miller *et al.* par les différentes caractéristiques (items). Avec l'introduction du PUT V3, depuis janvier 2023, les médecins cotent désormais directement la phase nutritionnelle décrite qui leur paraît la plus adéquate, les autres caractéristiques des compétences alimentaires étant rapportées indépendamment. Les premières données semblent conforter que la collecte de ces données est améliorée depuis la mise à jour.

Les phases nutritionnelles décrites par Miller *et al.* sont présentées, pour l'ensemble des deux méthodes, par visite 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 <sup>ère</sup> administration en présence d'un professionnel de santé) (N=52)	V3 Après 1 mois de traitement (N=47)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=46)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=33)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=5)
Phase 1a Hypotonie avec difficultés alimentaires	37 (71.2%)	21 (44.7%)	11 (23.9%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
Phase 1b Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe	15 (28.8%)	23 (48.9%)	29 (63%)	24 (70.6%)	2 (33.3%)

Phase 2a Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif	0 (0.0%)	2 (4.3%)	5 (10.9%)	9 (26.5%)	1 (16.7%)
Phase 2b Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Phase non déterminable	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<i>Manquant</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>0 (0.0%)</i>	<i>0 (0.0%)</i>

Alors que les patients (dont l'âge médian au moment de la visite d'initiation est de 3,2 mois) sont principalement dans la phase d'hypotonie et de difficultés alimentaires (phase nutritionnelle 1a), on observe au cours de l'AAC une évolution vers une sortie de cette phase critique vers la phase 1b, qui correspond à une phase 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.

Cette transition vers la phase 1b, sans difficultés alimentaires, semble survenir de manière plus précoce que ce qui est rapporté dans la littérature, en général à l'âge médian de 9 mois (Miller et al. 2011). La plupart des patients initialement en phase 1b restent dans cette phase au cours du suivi.

## Compétences sociales et interactions (Variable d'efficacité 2)

L'évolution des compétences sociales et interactions est décrite dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6 : Evolution des compétences sociales et des interactions au cours du suivi**

Variable		V3 Après 1 mois de traitement (N=47)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=46)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=33)	V6 Aux 18 mois (± 2 mois) de l'enfant (N=5)
<b>Evolution de la sévérité des troubles (classes)</b>	Amélioration	44 (93.6%)	44 (95.7%)	29 (87.9%)	4 (80.8%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	<i>25 (53.2%)</i>	<i>34 (73,9%)</i>	<i>28 (84.8%)</i>	<i>4 (80.8%)</i>
	Pas de changement	2 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (3%)	1 (20.0%)
	Aggravation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	<i>Manquant</i>	<i>1 (2.1%)</i>	<i>1 (2.2%)</i>	<i>3 (9.1%)</i>	<i>0 (0.0%)</i>

Depuis le début de l'AAC, de manière générale, on observe une amélioration des compétences sociales au cours du suivi. Alors que près de 85% des nourrissons présentaient des troubles des compétences sociales et des interactions à la visite d'initiation, une nette amélioration par rapport à la visite d'initiation est observée chez plus de 95% des patients en fin de traitement. L'amélioration était le plus souvent évaluée comme forte ou très forte. L'amélioration est survenue dès 4 semaines de traitement (visite V3) mais semblait plus forte après 8 semaines de traitement (visite V4) :

- à la visite V3, une amélioration est notée chez 93,6 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 53,2 % des patients,

- à la visite V4, une amélioration est notée chez 95,7 % des patients, avec une amélioration forte ou très forte pour 73,9 % des patients.

Aucun patient ne s'est aggravé.

### **Régurgitations (Variable 3)**

Environ la moitié des enfants présentaient des régurgitations après 8 semaines de traitement (V4). Cependant, on observe une diminution de leur fréquence. A noter que les régurgitations sont une manifestation fréquente dans la population générale des nouveau-nés et nourrissons (observée chez près des 2/3 des nouveau-nés).

### **Fausses routes (Variable 4)**

La moitié des enfants présentaient des signes de fausse route à l'initiation du traitement, contre 19,1 % après 4 semaines de traitement (V3) et 30,4 % après 8 semaines de traitement (V4). Environ 40 % des patients présentant des signes de fausse route à V1 n'en présentaient plus à V3 ni à V4. En parallèle, on observe une diminution de la fréquence des fausses routes. Ces améliorations réduisent ainsi le risque de complications, potentiellement graves et fatales, telles que l'infection respiratoire, l'asphyxie, la mort subite du nourrisson....

### **Episodes d'infections respiratoires (Variable 5)**

La fréquence de survenue des infections respiratoires (dont bronchiolites) reste stable au cours du suivi, environ 20 % au cours des visites mensuelles (V1, V3 et V4). A la visite V5 (soit après un intervalle plus long), la fréquence de survenue des infections respiratoires est de 42,4 %. Cette fréquence est cohérente avec l'incidence des infections respiratoires dans la population générale des nourrissons, qui est de l'ordre de 30% en ne tenant compte que des bronchiolites (Bulletin épidémiologique Bronchiolite 2020-2021 ; Santé Publique France).

### **Troubles de la déglutition (Variable 6)**

Les troubles de la déglutition objectivés par une lecture centralisée des radioscopies de déglutition sont présentés par visite au cours du suivi. A la visite d'initiation, 4 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Tous les patients présentaient des troubles de la déglutition, tous considérés comme modérées. En particulier, les facteurs de risque de complications des troubles de déglutition (présence de résidus pharyngés et/ou une mauvaise protection des voies aériennes) étaient observés chez tous les patients.

A la fin du traitement (V4), après 8 semaines de traitement, 3 radioscopies de déglutition ont été évaluées. Un patient (n=1 ; 33,3 %) présentait des troubles de la déglutition, considérés comme légers. Aucun patient n'avait de facteurs de risque de complication des troubles de déglutition.

L'évolution des troubles de la déglutition entre l'initiation et la fin de traitement est disponible pour 2 patients : les troubles de déglutition se sont améliorés pour l'un et ont disparu pour l'autre.

#### 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). A noter qu'une question sur le développement psychomoteur de l'enfant (Question 3) a été ajoutée lors de la dernière mise à jour du PUT-SP.

### Compétences alimentaires

L'évolution des compétences alimentaires est décrite dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7 :** *Evolution des difficultés générales d'alimentation par classe au cours du suivi*

Variable		V3 Après 1 mois de traitement (N=47)	V4 Après 2 mois de traitement (fin de traitement) (N=46)	V5 Entre 3 et 6 mois après la fin du traitement (N=33)
Evolution des difficultés générales d'alimentation (classes)	Amélioration	33 (70.2%)	40 (87.0%)	27 (81.8%)
	<i>Dont fortement ou très fortement améliorées</i>	16 (34.0%)	27 (58.7%)	22 (66,7%)
	Pas de changement	11 (23.4%)	4 (8.7%)	1 (3.0%)
	Aggravation	2 (4.3%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
	<i>Manquant</i>	1 (2.1%)	1 (2.2%)	5 (15.2%)

De manière générale, les questionnaires de qualité de vie rapportent une amélioration des compétences alimentaires au cours du suivi de l'AAC. En ligne avec l'évaluation des compétences alimentaires par les médecins, l'amélioration tend à survenir plutôt après 8 que 4 semaines de traitement. Une aggravation a été constatée pour 3 patients via le questionnaire de qualité de vie à V3 et V4. Pour deux d'entre eux, une très forte amélioration a été rapportée lors des visites suivantes (V4 pour l'un, V4 et V5 pour l'autre). Pour le 3<sup>e</sup> patient, les fiches des visites suivantes n'ont pas été reçues à la DLP.

### Compétences sociales et interactions

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 (78,8 % et 69,2 % respectivement) sans que ce questionnaire ne permette de préciser si cette aptitude était totalement normale ou diminuée.

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 la visite V4, par rapport à la visite d'initiation :

- que l'enfant est actif au cours de la tétée ou du repas dans 95,7 % des cas vs 50 % en V1 (par exemple en tenant la main ou le biberon pendant la tétée, ou la cuillère pendant le repas),
- que ces enfants sont moins endormis : 23,9 % des enfants dorment plus que la population générale à V4, vs 57,7 % à V1.

### Développement psychomoteur (à la visite V6)

Les données portant sur développement psychomoteur à V6 c'est-à-dire à environ 18 mois d'âge sont disponibles pour 4 patients.

#### e. Données nationales de pharmacovigilance

**Au cours de la période**, 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi eux, 2 cas étaient graves ; aucun d'évolution fatale. Ces 4 cas rapportaient 8 effets indésirables (EI).

**Tableau 8: Nombre total d'EI par SOC et PT (période)**

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
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
Condition aggravated		1				1
<b>Infections and infestations</b>						
Bronchiolitis		1				1
Ear, nose and throat infection		1				1
Respiratory tract infection				3		3
Viral infection		1				1
<b>Nervous system disorders</b>						
Hypotonia		1				1
<b>TOTAL</b>		<b>5</b>		<b>3</b>		<b>8</b>

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.

**Depuis le début de l'AAC**, 11 cas de pharmacovigilance ont été rapportés. Parmi ces 11 cas, 4 étaient graves et 7 non graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté. Ces 11 cas rapportaient 16 effets indésirables (EI).

**Tableau 9 : Nombre total d'EI par SOC et PT (cumul)**

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
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
Regurgitation				1		1
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
Condition aggravated		1				1
Feeling hot				1		1
<b>Infections and infestations</b>						
Bronchiolitis		1				1
Ear, nose and throat infection		1				1
Respiratory tract infection		2		4		6
Viral infection		1				1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>						
Poor feeding infant				1		1
Hyperhidrosis				1		1
<b>Nervous system disorders</b>						
Hypotonia		1				1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>						
Erythema				1		1
<b>TOTAL</b>		<b>7</b>		<b>9</b>		<b>16</b>

Aucun EI n'a conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement.

Depuis le début de l'AAC, 5 situations spéciales ont été rapportées :

- Deux utilisations du produit dans une seule narine dans un contexte d'erreur médicamenteuse. Cela était fait en raison d'une sonde naso-gastrique. Cette situation étant décrite dans la note d'information, elle ne constitue pas un mésusage.
- Un problème d'administration du produit (pour 5 à 6 pulvérisations) lors de l'administration dans l'une des deux narines, sans information complémentaire.

- Deux interruptions temporaires en raison de l'oubli au cours du traitement, sans EI associé.

Aucun signal de sécurité concernant Ocytocine 44,44 UI/mL, n'a été identifié.

### 3- Conclusion

Ce 3<sup>ème</sup> rapport de l'AAC Ocytocine couvre la période du 21 décembre 2022 au 20 juin 2023 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'AAC (20 décembre 2021).

Au cours de cette période, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 17 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 12 d'entre eux. Depuis le début de l'AAC, des autorisations ont été délivrées par l'ANSM pour 58 patients. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 52 d'entre eux (89,7 %). Le taux de collecte des données est considéré comme très satisfaisant.

A l'initiation du traitement (à un âge médian de 3,2 mois), les enfants présentaient tous une hypotonie, considérée comme sévère dans la moitié des cas. 71,2 % des patients étaient en phase nutritionnelle 1a, phase critique caractérisée par l'hypotonie et l'incapacité à s'alimenter et 28,8 % étaient en phase 1b. Les premières données de la période actuelle semblent conforter que la mise à jour de la variable d'efficacité 1 (PUT-SP mis à jour au 04 janvier 2023) permet d'optimiser la collecte de ces données relatives aux compétences alimentaires.

Les données rapportées par les médecins montrent **une amélioration des compétences alimentaires** de l'enfant au cours du suivi dans l'AAC, avec une transition de la phase critique 1a vers la phase 1b chez la moitié des patients après 4 ou 8 semaines de traitement. L'effet est plus important après 8 semaines de traitement (V4) qu'après 4 semaines (V3) : parmi les patients en phase 1a au moment de l'initiation, 56,3 % étaient en phase 1b à la visite V4, contre 34,4 % à la visite V3. La transition de la phase critique 1a vers la phase 1b, sans difficulté alimentaire, semble survenir de manière plus précoce qu'aux 9 mois de l'enfant, classiquement rapporté dans la littérature comme l'âge médian de survenue de la phase 1b. En parallèle, les questionnaires de qualité de vie complétés par les parents montrent une amélioration des compétences alimentaires dans 87 % des cas après 8 semaines de traitement (V4).

Il a également été observé **une diminution progressive des signes évocateurs de fausses routes** ainsi que de leur fréquence, réduisant ainsi le risque de complications, potentiellement graves voire fatales, telles que l'infection respiratoire, l'asphyxie, la mort subite. Le nouveau PUT-SP, mis à jour au 04 janvier 2023, permet la collecte des données de radioscopie de déglutition. Sur toutes les radioscopie de déglutition reçues, des troubles de la déglutition sont observés. Tous les patients présentent des résidus pharyngés et/ou une protection des voies aériennes inefficace, qui sont tous deux des facteurs de risques connus de complications des troubles de la déglutition (fausse route, pneumopathie d'inhalation, ...).

L'évolution de ces troubles entre l'initiation et la fin de traitement est disponible pour 2 patients et montre une amélioration dans les 2 cas, jusqu'à une disparition des troubles de déglutition

pour l'un. Aucun ne présentait de facteur de risque de complication de troubles de déglutition à la V4.

Les médecins rapportent également une **nette amélioration des troubles des compétences sociales et des interactions** chez plus de 95% des patients, avec une amélioration décrite comme forte ou très forte chez près de 75% des patients. Cette amélioration survient dès 4 semaines de traitement (visite V3) mais semble plus forte après 8 semaines de traitement (visite V4). En ligne avec les retours des médecins, 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). Ces changements sont confirmés avec les données de la visite V5, soit 3 à 6 mois après la fin du traitement.

Des premières données sur le **développement psychomoteur** ont été collectées au cours de cette période. L'analyse de données supplémentaires sera nécessaire pour mieux caractériser l'effet du traitement sur le développement psychomoteur par rapport à ce qui est connu de l'évolution naturelle de la maladie.

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-SP, suggèrent un rapport bénéfice/risque positif de l'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale.